1. Cilt

Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji

Editörler
Aksel SİVA
Meral KIZILTAN
Seher Naz YENİ
Feray KARAALİ SAVRUN

CUMHURİYETİN 100. Yılına 100 KİTAP

iuc-universitypress.org

IUC UNIVERSITY PRESS

Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji

Bu kitap Cumhuriyetimizin kuruluşunun 100. yılı anısına *"Cumhuriyetin 100. Yılına 100 Kitap Projesi"* kapsamında İstanbul Üniversitesi–Cerrahpaşa tarafından yayımlanmıştır.

Editörler
Aksel Siva
Meral Kızıltan
Seher Naz Yeni
Feray Karaali Savrun

Temmuz 2024

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA

IUC
UNIVERSITY
PRESS

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA

Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji

Editör: Aksel Siva
Kurum: Emekli Öğretim Üyesi; İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Ana Bilim Dalı
E-posta: akselsiva@gmail.com

Editör: Meral Kızıltan
Kurum: Emekli Öğretim Üyesi; İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: erdemirm@istanbul.edu.tr

Editör: Seher Naz Yeni
Kurum: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: snaz@iuc.edu.tr

Editör: Feray Karaali Savrun
Kurum: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: feray@iuc.edu.tr

Yayıncı

IUC UNIVERSITY PRESS

Adres: Üniversite Mahallesi, 34320 İstanbul/Türkiye
E-posta: iucpress@iuc.edu.tr

E-ISBN: 978-605-7880-82-6 (1.C)
DOI: 10.5152/8300
İstanbul Üniversitesi–Cerrahpaşa Yayınevi Seri No: 64

Yayıncılık Hizmetleri

AVES

© 2024. Telif hakkı yazarlara aittir. Bu kitaptaki bölümler açık erişimli olup Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası Lisansı altında dağıtılmaktadır. Bu lisans kullanıcılara, bölümleri herhangi bir amaç için indirme, çoğaltma ve yayımlanan bölümler üzerinde çalışma imkânı sunar. Böylece yayınlarımızın en geniş şekilde yayılmasını ve daha geniş bir etkiye sahip olmasını sağlar.

Sorumluluk Reddi
Kitapta yayımlanan metinlerin/bölümlerin ifadeleri veya görüşleri yazar(lar)ın ve editör(ler)in görüşlerini yansıtır. İÜC Üniversite Yayınevi ve İstanbul Üniversitesi–Cerrahpaşa yazıların içeriğinden sorumlu değildir. Yayımlanan kitaplardaki çalışmaların doğru ve iyi araştırılmış olması ve metinlerde ifade edilen görüşlerin tutarlılığı yazar ve editörlerin sorumluluğundadır. İÜC Üniversite Yayınevi ve İstanbul Üniversitesi–Cerrahpaşa, yazarlara çalışmalarını bilimsel toplulukla paylaşmak için bir platform sağlamaktadır.

Atıf için: Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji*. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024. Cilt I.

YAZARLAR

Ayşe Deniz Elmalı
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Klinik Nörofizyoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

Ayşe Nazlı Başak
Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Ayşegül Gündüz
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Baki Göksan
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Barış Korkmaz
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Burç Çağrı Poyraz
İstanbul Üniversitesi-Cerrahapaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cengiz Yalçınkaya
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Ceren Aliş
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Derya Karadeniz
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Uyku ve Bozuklukları Birimi, İstanbul

Eda Tahir Turanlı
Acıbadem Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye; Acıbadem Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler ve Translasyonel Biyotıp Programı, İstanbul, Türkiye

Elif Everest
İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

Esra Koçhan Kızılkılıç
Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Feray Karaali Savrun
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Furkan Asan
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Göknur Selen Koçak
The Johns Hopkins School of Medicine, Neuromuscular Medicine Fellowship, Baltimore, USA

Gülçin Benbir Şenel
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Uyku ve Bozuklukları Birimi, İstanbul, Türkiye

Güneş Kızıltan
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Melda Bozluolcay
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Melih Tütüncü
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Ana Bilim Dalı

Meliha Beste Uysal
Groningen Üniversitesi, Davranış ve Sosyal Bilimler Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Groningen, Hollanda

Meral Kızıltan
Emekli Öğretim Üyesi; İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Naci Karaağaç
Emekli Öğretim Üyesi; İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özdem Ertürk Çetin
SBÜ Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Nurten Uzun Adatepe
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Sabahattin Saip
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Seher Naz Yeni
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Simay Bayatlı
Groningen Üniversitesi, Davranış ve Sosyal Bilimler Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Groningen, Hollanda

Şakir Delil
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Uygur Tanrıverdi
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Uğur Uygunoğlu
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Zeynep Ece Kaya Güleç
Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Adıyaman, Türkiye

İÇİNDEKİLER

REKTÖRÜN ÖN SÖZÜ VIII

ÖN SÖZ IX

GİRİŞ X

Bölüm 1. Nörolojide Hasta Değerlendirilmesi 1
Meral Kızıltan

Bölüm 2. Çocuk Hastaya Yaklaşım, Farklı Yaşlarda Çocuğun Muayenesinde Özellikler 7
Özdem Ertürk, Cengiz Yalçınkaya

Bölüm 3. Motor Sistem 12
3.1. Motor Sistem 13
Ayşegül Gündüz
3.2. Serebellum ve Bazal Gangliyonlar 23
Güneş Kızıltan

Bölüm 4. Duyu Sistemi 34
Uygur Tanrıverdi, Feray Karaali Savrun

Bölüm 5. Ağrının Yolakları 38
Feray Karaali Savrun

Bölüm 6. Otonom Sinir Sistemi 42
Feray Karaali Savrun

Bölüm 7. Bilinç (Nörolojik-Psikiyatrik Açıdan) 48
7.1. Nörolojik Açıdan Bilinç 49
Melda Bozluolcay, Zeynep Ece Kaya Güleç
7.2. Psikiyatrik Bakış Açısıyla Bilinç: Bilinç Dışının Verileri 60
Burç Çağrı Poyraz

Bölüm 8. Bilişsel İşlevler ve Dil Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi 77
8.1. Bellek 78
Barış Korkmaz, Simay Bayatlı
8.2. Yürütücü İşlevler ve Bozukluklar 93
Meliha Beste Uysal, Barış Korkmaz
8.3. Dil ve Konuşma Bozuklukları 98
Barış Korkmaz
8.4. Praksi 107
Ayşe Deniz Elmalı, Barış Korkmaz
8.5. Gnostik Fonksiyonlar Ve Kayıpları 112
Ayşe Deniz Elmalı, Barış Korkmaz

Bölüm 9. Kranyal Sinirler 122
Uğur Uygunoğlu, Ceren Aliş, Sabahattin Saip

Bölüm 10. Sinir Sisteminde Lokalizasyon 134
10.1. Supratentoryal 135
Seher Naz Yeni, Ceren Aliş
10.2. Posterior Fossa 143
Uğur Uygunoğlu
10.3. Medulla Spinalis 151
Seher Naz Yeni

Bölüm 11. Uykunun Temel Özellikleri, Fizyolojisi 158
Esra Koçhan Kızılkılıç, Derya Karadeniz, Gülçin Benbir Şenel

Bölüm 12. Vestibüler Sistem , Denge, Postür ve Yürüyüş Semiyolojisi 166
12.1. Vestibüler Sistem 167
Ayşegül Gündüz
12.2. Denge 172
Güneş Kızıltan
12.3. Postür Ve Yürüme 179
Meral Kızıltan

Bölüm 13. Nörolojide Yardımcı Tanı Yöntemleri 189
13.1. EEG 190
Şakir Delil, Naci Karaağaç

13.2. EMG Ve Uyandırılmış Potansiyeller 190
Nurten Adatepe, Ayşegül Gündüz, Feray Karaali Savrun
13.2.1. Giriş 200
Nurten Adatepe
13.2.2. Sinir İleti İncelemeleri Ve Refleks İncelemeler 204
Ayşegül Gündüz
13.2.3. Ardısıra Uyarı İncelemeleri 212
Nurten Adatepe
13.2.4. İğne Elektromiyografisi 216
Nurten Adatepe
13.2.5. Uyarılmış Potansiyeller 221
Feray Karaali Savrun
13.2.6. Motor Uyarılmış Potansiyeller 227
Ayşegül Gündüz
13.3. Polisomnografi 231
Göknur Selen Koçak, Gülçin Benbir Şenel, Derya Karadeniz
13.4. Biyokimyasal İncelemeler Ve Otoantikorlar Ve BOS 240
Melih Tütüncü
13.5. Nöroloji Gözüyle Görüntüleme Yöntemleri 250
Furkan Aşan, Baki Göksan

Bölüm 14. Nörolojik Hastalıkların Genetik Yönü 257
Elif Everest, Ayşe Nazlı Başak, Eda Tahir Turanlı

REKTÖRÜN ÖN SÖZÜ

Türk milletinin bağımsızlık mücadelesi, 29 Ekim 1923'te Cumhuriyetin ilanı ile taçlanmıştır. Dünya tarihine altın harflerle kazınan büyük bir mücadele sonucu elde edilen şanlı zafer, Türk milletinin hür ve bağımsız yaşama kararlılığı ile çıktığı yolda; inanç, cesaret, güven ve sınırsız fedakârlıkla gösterdiği eşsiz kahramanlıkların eseridir. Egemenliğin kayıtsız şartsız millete teslim edildiği Türkiye Cumhuriyeti, Millî Mücadele'mizin önderi Gazi Mustafa Kemal Atatürk'ün milletimize en büyük armağanıdır.

Cumhuriyetin kazanımlarını koruma ve milletimizin muasır medeniyetler seviyesine ulaşma hedefinde, eğitim ve bilim her zaman en büyük rehberdir. Bu hedeflerin gerçekleştirilmesinde ise en büyük sorumluluk kuşkusuz üniversitelere düşmektedir.

Ülkemizin köklü ve öncü üniversiteleri arasında yer alan İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa; bilimsel yaklaşımı benimseyen, bilgi üreten ve uygulamalarıyla toplumun gelişmesine katkıda bulunmayı ilke edinen bir araştırma üniversitesidir. Cumhuriyet değerlerine bağlı bir yükseköğretim kurumu olarak Cumhuriyetimizin 100. yılına ithafen akademisyenlerimizin iş birliğiyle *"Cumhuriyetin 100. Yılına 100 Kitap"* projesini hayata geçiriyoruz. Proje kapsamında, akademisyenlerimizin kendi uzmanlık alanlarıyla ilgili kaleme aldıkları ve "İÜC Üniversite Yayınevi" tarafından basılan kitaplar, açık erişimle tüm toplumun faydasına sunulmaktadır. Sağlıktan mühendisliğe, sosyal bilimlerden eğitime kadar pek çok alanda hazırlanan 100 kitap; eğitim-öğretim materyali, ders kitabı olarak kullanılabileceği gibi araştırma geliştirme kapsamında yararlanılacak kaynak olarak da kullanılabilecek nitelikteki kitaplardan oluşmaktadır.

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa olarak köklü geçmişimizden aldığımız güçle Cumhuriyetimizi nice yüzyıllara taşımak için var gücümüzle çalışmaya ve üretmeye devam ediyor, 100. yılını kutladığımız Cumhuriyet'in kurulmasında emeği geçen tüm kahramanlara adadığımız *"Cumhuriyetin 100. Yılına 100 Kitap"* projemizi; tüm akademisyenlerin, öğrencilerin ve araştırmacıların kullanımına sunuyoruz.

Rektör
Prof. Dr. Nuri AYDIN
29 Ekim 2023

ÖN SÖZ

Nöroloji Tıp alanının en ilginç, en komplike, en merak uyandıran alanıdır desek sanırım çok itiraz eden çıkmayacaktır. Teknolojinin olanakları sinir sistemini daha iyi anlamamızın yollarını açmış ve beynin , nöronların gizemini gözler önüne sermeye başlamıştır.

Nörolojiyi anlamak, nörolojik sorunları olan hastaya yaklaşımı öğrenmek hevesi olan herkese bu kitabı bir başlangıç kitabı olarak sunuyoruz.

Bu kitap İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa'nın Türkiye Cumhuriyetinin 100. kuruluş yıldönümünü kutlamaya yönelik planladığı 100 kitap serisinde yer alan Nöroloji Anabilim dalının birinci kitabıdır. Takip edecek olan ikinci ve üçüncü kitaplar hastalıklar, ve tedavi ve yönetimleri üzerine yoğunlaşmaktadır. Bu nedenle bu ilk kitabı okumak takip edecek kitaplar için temel teşkil edecektir.

Bizi yetiştiren bazıları rahmetli olan değerli hocalarımızın öğrettiği doğrultuda eğitim bizim de öncelikli görevimizdir. Bu bayrağı gelecek nesillere de aktararak devam ediyoruz ve bu kitap da bu misyonumuzun bir parçasıdır.

Bölümde emeği geçen Nöroloji anabilim dalı öğretim üyeleri, yardımcıları ve bize destek veren tüm misafir yazarlara teşekkür ederiz.

Prof. Dr. Aksel SİVA
Prof. Dr. Meral KIZILTAN
Prof. Dr. Seher Naz YENİ
Prof. Dr. Feray KARAALİ SAVRUN

GİRİŞ

Sinir sistemi oldukça komplike bir yapıdır. Aslında insan ve memelilerin tüm fonksiyonelliği ve tüm işleyişi sinir sistemi ağının bir sonucudur. Otonom sinir sisteminin doğru çalışması kalp ve solunumun sağlıklı işleyişi için kaçınılmazdır. Bu fonksiyonel bütünün hastalıklarla karşımıza çıkışında da karmaşıklıkları çözmek gerekecektir. Bu nedenle nörolojik bir hastalığa yaklaşımda birinci basamak etkilenen fonksiyonu belirlemek ve bu fonksiyonel aksamanın kaynağını lokalize edebilmektir. Hastalıklar ve de hastalık etkenlerinin yani etyolojinin anlaşılması sonraki aşamadır. İşte bu birinci nöroloji kitabı nörolojinin temel fonksiyonları ve fonksiyonlarının aksamasına göre lokalizasyonu yapabilme becerisini kazandırmaya yönelik olarak yazılmıştır. Tüm hekimlerin ve tıp öğrencilerinin okumasını tavsiye ederiz.

BÖLÜM 1
NÖROLOJİDE HASTA DEĞERLENDİRİLMESİ

Meral KIZILTAN

DOI: 10.5152/8301

Nörolojide Hasta Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients in Neurology

BÖLÜM HAKKINDA

Merkezi sinir sistemi palpasyon ve oskültasyon gibi fiziksel muayene yöntemleri ile ulaşılamayan yapılardan oluşur. Sinir sistemi hastalıklarının tanısında lezyon, ya da disfonksiyonun neden olduğu belirtiler, nörojik muayene bulguları ve belirtilerin zamanla ilişkili yerleşim ve seyir özelliklerinden yararlanılır. Bunun için birtakım soru ve yanıt basamaklarından oluşan sistematik bir yaklaşım gerekir. İlk basamakta hastanın yakınmasının sinir sisteminin patolojisi ile ilişkili olup olmadığına karar verilir. Hastalık belirtileri sinir sisteminin işlev kaybına bağlı negatif semptomlar olabileceği gibi sinir sistemi yapılarını aşırı uyarımı veya inhibisyon kaybına bağlı pozitif semptomlar olabilir. Eğer yanıt evet ise bir sonraki basamakta lezyon lokalizasyonunun neresi olduğu sorgulanır. Anatomik tanıyı oluşturan bu aşamada lezyonun sinir sisteminin hangi seviyesinde yerleşik olduğu ve doku içindeki dağılımı belirlenir. Lezyon seviyesi intrakraniyal, spinal veya periferik sinir sistemi düzeyinde olabilir. Lezyon dağılımı seçenekleri ise fokal, multifokal, diffüz veya sistem etkilenimi şeklinde olabilir. Üçüncü soru ise etyolojik tanı için gereklidir. Bu basamakta semptomların zamanla ilişkili özelliğinden yararlanılır. Hiperakut, akut, kronik, epizodik ve dalgalı seyir ile majör hastalık grupları arasında ayırıcı tanı yapılır. Son aşamada ise en olası anatomik tanı ve etyolojik tanı listesi oluşturularak klinik tanıya yönlendiren laboratuvar incelemeleri planlanır.

Anahtar kelimeler: Nörolojik hastalıklar, ayırıcı tanı, algoritmler

ABOUT the CHAPTER

The central nervous system consists of structures that cannot be reached by physical examination methods such as palpation and auscultation. The diagnosis of nervous system diseases is based on the symptoms caused by the lesion or dysfunction, neurologic examination findings and the time-related localization and course of symptoms. This requires a systematic approach consisting of a series of questions and answers. The first step is to determine whether the patient's complaint is related to pathology of the nervous system. The symptoms may be negative symptoms due to loss of function of the nervous system or positive symptoms due to overstimulation or loss of inhibition of the nervous system structures. If the answer is yes, the next step is to ask where the lesion is localized. In this stage, which constitutes the anatomical diagnosis, the level of the lesion in the nervous system and its distribution within the tissue are determined. The lesion level may be intracranial, spinal or peripheral nervous system level. Lesion distribution options may be focal, multifocal, diffuse or systemic involvement. The third question is necessary for etiologic diagnosis. In this step, the time-related characteristics of the symptoms are utilized. Differential diagnosis is made between major disease groups using information related to the hyperacute, acute, chronic, episodic and fluctuating course. In the last step, the most probable anatomical diagnosis and etiologic diagnosis list is created and laboratory examinations leading to clinical diagnosis are planned.

Keywords: Neurological diseases, differential diagnosis algorithms,

Nöroloji kitabınızın bu bölümünde sinir sistemi hastalıkları ile ilgili semiyoloji ele alınmaktadır. "Semiyoloji" veya göstergebilimin tıpta kullanımı Türk dil kurumu sözlüğünde "hastalıkların belirti ve işaretleri ile ilgilenen hekimlik dalı" şeklinde açıklanmıştır. Belirti ve işaretlerin anlamlarının sistematik olarak analiz edilmesi olarak da düşünebiliriz. Bu açıdan bakıldığında her hasta bir klinik problemdir. Klinik problem çözülürken genellikle iki yol izlenir: Bunlardan biri "örnek tanıma"dır. Buna bir problemi daha önce karşılaşılan bir başka probleme benzeterek çözmek de diyebiliriz. Bol bol benzer problemle (bizim örneğimizde semptom) karşılaşıp, neredeyse otomatik olarak sonuca gitmek (tanı koymak) şeklinde açıklayabiliriz. Örneğin ptoz ve çift görmesi olan bir miyastenia gravis olgusuyla karşılaşmışsınızdır, tekrar aynı belirtilerle gelen bir diğer hastada aynı tanıyı düşünmek ilk akla gelen olabilir. Bu sırada ezbere alınmış semptom/hastalık listeleri de

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Meral Kızıltan

Emekli Öğretim Üyesi; İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: erdemirm@istanbul.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Erdemir Kızıltan M. Nörolojide hasta değerlendirmesi. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 1-6. Cilt I.

hazırda tutulmaktadır. Bu şekilde bazen hızlıca sonuca ulaşılabilir, ama yanlış tanı riski çok yüksektir; bilimsellikten uzaktır. Söz gelimi hastanızda anevrizma basısına bağlı üçüncü sinir felci de söz konusu olabilir. İkinci yöntem ise "bilimsel analiz"dir. Burada ise kaynağından itibaren altta yatan işlev ve yapı bozukluğu bilgisi temelinde basamak, basamak problemin izi sürülür. Semiyoloji kavramı da bunu ifade etmektedir. Bazı deneyimli hekimlerin örnek tanımadaki gibi bir sonuca kısa zamanda ulaşabildiği "efsanesi" yaygındır; yani deyim yerinde ise "bir bakışta tanı koyabilirler". Oysa bu yakıştırma sadece bir yanılgıdır çünkü o kişiler yıllara dayanan tıbbi birikim, bilgi ve deneyimlerini harmanlayarak analiz işlemini yüksek bir hızla gerçekleştiren hekimlerdir. Aşağıdaki bölümde sinir sisteminin işlev bozuklukları sonucu ortaya çıkan semptomlardan, bilimsel analiz yoluyla teşhise gitmenin temel basamakları aktarılacaktır.

Sinir sistemi hastalıkları kas güçsüzlüğü veya idrar kaçırma ya da hafıza kaybı gibi farklı ve çok değişik bir yelpazede birbirinden uzak gibi görünen semptomlarla kendini gösterebilir. İlk öncelik söz konusu semptomun doğru tanımlanmasıdır. Örnek verecek olursak konuşma eylemi bozukluğu ile lisan fonksiyonundaki bozukluk yani dizartri ile afazi birbirine karıştırılmışsa veya istemsiz hareketlerden kore ile miyoklonus biri diğerinin yerine adlandırılmışsa tamamen farklı tanılara gitmek işten bile değildir.

İyi hekimlik her aşamada bilimsel bilgiyi ve analiz yöntemini kullanır ama aynı zamanda insanı bütünüyle tanımayı gerektirir. Buna sosyo-kültürel özellikler, dil bilgisi, yerel itiyatların farkında olmayı da dahil edebiliriz.

Hastayla İlk Karşılaşma ve Öykü Alma

Hekim hasta ilişkisi tam bir iletişim becerisini gerektirir ve iki yanlıdır. Bir çok kez aile bireyleri ile de görüşerek, sürecin onlar tarafından da aktarılmasını istemek gerekebilir. Başlangıçta hastanın ne demek istediğinin hekim tarafından anlaşılması ne kadar önemliyse, sürecin yönetilmesi aşamasında da hasta ve/veya yakınlarının sizin ne dediğinizi anlayıp anlamadığından emin olmanız da o denli önemlidir.

Hastayla ilk karşılaşma ve onu izleyen öykü alma onun problemini doğru bir şekilde yönetilmesi bakımından son derece önemlidir. Nörolojik değerlendirme hastanız sizin görev yaptığınız odanın kapısından girdiği anda başlar. Hastanın yürüyüşü, postürü, oturup kalması, yardım edilip edilmediği, evraklarını çıkarırken ellerini nasıl kullandığı, muayeneye geçerken çorabını çıkarmayı becermesi gibi pek çok eylemin ne şekilde gerçekleştirildiği birer ipucudur. Bu bilgilerin hasta kaydına geçildiğinde uygun dille not alınmasında yarar vardır.

Birçok durumda hastanın bilişsel işlevlerindeki değişiklikler karşılıklı konuşma sırasında ortaya çıkabilir. Konuşma işlevi ve lisanla ilgili yetiler için de ilk görüşme sırasında epeyce yol alınabilir. Bilinç değişiklikleri de buna dahildir. Nöroloji uygulamasında anamnezin kimden alındığı bilgisi ayrı bir yer tutar ve bu duruma ilişkin bilgiyi içeren cümle öykü bölümünün öncesinde yer almalıdır. "Anamnez hastadan alınmıştır" veya "Anamnez hastanın birinci derecede yakınından alınmıştır; çünkü..." Bu iki cümle arasındaki fark daha başlangıçta hastaya dair pek çok şeyi açıklar.

Bazı hastanın semptomu da hastalığı da ilk bakışta, ama kabaca anlaşılabilir; örneğin servikal distoni, veya periferik yüz felci böyledir ancak henüz yolun yarısıdır zira geride "peki neye bağlı? Tek başına mı?" gibi soruları barındırır. Nöroloji aynı zamanda geniş bir konsültasyon hekimliğidir. Hastanın bilinen bir başka tanısı vardır ve bir sinir sistemi komplikasyonu ortaya çıkmıştır, o zaman işimiz daha kolay izlenimini verebilir fakat çoğu zaman daha karmaşık hale geldiği görülebilir. Bazen de söz konusu "diğer tanı" doğrudan bizim tarafımızdan konur; örnek verecek olursak polinöropati ile ilgili yakınmaları olan bir hastada istediğiniz kan şekeri değeri o kişinin farkında olmadığı diyabetes mellitusu işaret edebilir. Bir kısım hasta karşımıza geldiğinde tamamen sağlam görünür buna karşılık geçirilmiş bir nöbet, düzelmiş bir felç veya zaman zaman yaşadığı başağrısı şikayet konusudur. Bunların her birinin deşilmesi için gerekli bilgiler ilgili bölümlerde anlatılmaktadır. Son olarak bazı nöbet veya istem dışı hareketlerin olması gibi durumlarda, iyi bir anamnezin yanı sıra hasta yakınlarından hastanın doğal ortamında söz konusu şikayetin kısa bir video kaydını almaları da istenebilir. Bu yolla elde edilen verilerin tanıya katkısı göz ardı edilmemelidir.

Öykü Almak

Öykü almak sinir sistemi hastalıkları açısından "yeteri kadar zaman" gerektiren bir çabadır. Tam bir nörolojik muayene de öyle. Yeteri kadardan kastedilen doğru bir anamnez ve nörolojik muayene için sürenin **yarım saatten az olmaması** gerektiğidir. Çoğu kez hasta daha önce başka hekimlere başvurmuş, bir dizi inceleme yapılmış olabilir. Doğru olan hasta ile konuşup, muayene etmeden önce bunlara bakmamaktır. Hekimlerin düştüğü hatalardan biri de bir an önce öykü almayı tamamlama çabasıyla yönlendirici sorular sormaya girişmektir. Bunlar elbette sorulacaktır ama biraz sabırlı olmanın kimseye zararı olmaz; zira hasta önce mutlaka kendi anlatmak ister, çünkü size "derdini anlatmak" için gelmiştir. İlk soruyu "bana neden başvurdunuz?" sorduktan sonra hiç araya girmeden üç, dört dakika kadar hastayı dinlemekte yarar vardır. Bu sırada hastanın yüzüne bakmadan not alma telaşına girmek, lafını kesmek yanlış bir tutum olur. Her hekim ve özellikle nöroloji ile uğraşanlar iyi bir dinleyici olmak zorundadır. Bu sürenin sonunda yönlendirici sorulara ve not almaya geçilebilir.

Aslında nörolojide anamnez alma işlemi de temel olarak diğer tıp bilimlerinde izlenen sıradaki gibidir. Bunlar: Başlıca şikayet, bu şikayetin ortaya çıkış öyküsü, geçmiş tıbbi hikaye (öz geçmiş), alışkanlıklar, allerji ve kullanılan ilaçlar, itiyatlar, meslek ve uğraş alanları gibi maddelerden oluşan sosyal hikaye, ve soy geçmiş gibi sırayla gider. Hastanın şikayet ve hikayesinin kaydedildiği evrak en az bir A4 dosya kağıdının dörtte üçünden az olmamalıdır; bu hiçbir ayrıntının atlanmaması anlamına gelir. Anamnez almadan önce hastanın kimlik bilgilerini kayda geçirmemiz gerekir; bunu yaparken bir sorgulama, ifade alma edası ürkütücü olur. Yapılan iş bir tür sorgulamadır, ama bu hekimin hastayı yargılamak değil problemini çözmek için yaptığı bir sorgulamadır ve üslup da ona uygun olmalıdır.

Kimlik bilgilerinden sonra şikayetinin ne olduğu sorulur. Burada söz konusu olan hastayı o sırada size getiren başvuru nedenidir. Başvuru şikayetinin diğer özgeçmiş bilgileriyle karıştırılarak kaydedilmesi ve sunulması sık yapılan yanlışlardandır. Örnek verecek olursak: Bilinen yirmi yıllık diyabet tanısı olan ve daha önce iki kez iskemik atak geçirmiş bir hastanın size acilde sol kol ve baca-

ğındaki güç kaybı nedeniyle başvurmuş olduğunu varsayalım. Siz hastanın muayenesinden sonra görüntüleme yaptırmış, görüntülemede sağ orta serebral arter sulama alanında infarkt ile uyumlu bir bulgu elde etmiş olabilirsiniz. Bu hastanın "şikayeti" hanesine "sağ MCA infaktı" yazılamaz veya böyle sunulamaz. Burada sol kol ve bacaktaki kuvvet kaybı hastayı size getiren şikayettir. Benzer tablonun daha önce iki kez daha geçirilmiş olması özgeçmiş ve ayrıca bilinen diyabetes mellitus öyküsü de yine özgeçmişte yer alması gereken, belki risk faktörü olabilecek bir diğer önemli bilgidir. Görüntüleme sonucu rapor edilen sağ MCA infarktı ise bir yardımcı muayene bulgusudur, bir anatomik lokalizasyonu ve bu lokalizasyonun belli bir arter alanında olması da hastalığın doğası hakkındaki verilerdir. Hastanın temel şikayeti öğrenildikten sonra olayın nasıl meydana geldiği sorgulanır. Hasta o sırada tamamen sağlıklı ve gündelik işi ile mi uğraşmakta, bir efor mu söz konusu, önceden hissedilmiş bir farklı hal var mıydı? Yakınlarının dikkatini çeken bir özellik olmuş mu? gibi soruların cevapları ile şikayete konu semptom/semptomlarla ilgili bilgi genişletilmeye çalışılır. Hiç kuşkusuz her hastalık grubunun kendine özgü anamnez alma ve ardından özel muayene tekniği vardır. Şuur kaybı veya epilepsi nöbetleri olan hastalar ile yaygın kas güçsüzlüğü olanların veya baş ağrıları ya da hareket bozukluklarının kendi bağlamında ele alınması esastır. İlgili bölümlerde genişçe değinilecektir.

Klinik tıp kitaplarının önemli bir kısmı çeşitli hastalıkları, sendromları anlatan kitaplardır, oysa hasta size bir takım belirtilerle gelir, üstelik bunları çoğu kez kendince, belki de sizin tanınıza hiç katkısı olmayacak birinden başlayarak anlatabilir. Bazen bunları sizin hiç aşina olmadığınız yerel deyimlerle ifade edebilir. Günümüzde çeşitli medya aracılığı ile bazen sağlıkla ilgili reklamlar nedeniyle hastaların hastalıklar hakkında bir hayli bilgi sahibi olduğu bir gerçektir. Bireylerin bilgi sahibi olmaları kuşkusuz iyidir ama çok defa kulaktan dolma bilginin büyük kısmı yanlıştır ya da hekimi bilerek bilmeyerek yanlış yönlendirebilir. Hasta veya yakınları bu çeşit bilgiler konusunda ısrarcı veya zıtlaşma eğiliminde olabilirler. Böyle durumlarda hekimin sabırlı olması, anlaşılır bir dille açıklamalarını yapması doğrudur. Hekim, hastası ve yakınlarına karşı daima ve her aşamada mesafeli bir nezaketi korumak durumundadır.

Yukarıda da ifade edildiği gibi Nöroloji belki de diğer tıp dalları arasında ayrıntılı bir öykü almanın ve bunu dikkatli bir muayene ile tamamlamanın en gerekli olduğu bir disiplindir. Bundan sonra tanıyı doğrulamak ve ardından tedaviyi planlamak da ciddi bir çaba ister. O nedenle iyi bir öykü, ve muayene için gerekli olan en az yarım saatlik bir süre hem **hasta hakları** hem de **hekimlik hak ve onuru** bakımından taviz verilmemesi gereken bir süredir.

Her Hasta Bir Klinik Problemdir

Nörolojide problem çözmenin birinci basamağında tıpkı tıbbın diğer alanlarında olduğu gibi anatomi, fizyoloji ve patofizyoloji, bilgilerini kullanırız. İlerleyen aşamalarda ise çeşitli laboratuvar testleri aracılığıyla biokimyasal, moleküler, genetik tanılara kadar gidilmesi gerekebilir. Ancak baştan beri vurguladığımız gibi ilk karşılaşma ve muayene ile çizilecek yol sonraki yol haritasının çıkış noktasıdır. Bu sırada elimizdeki veriler: Hastanın öyküde ifade edilen **şikayetleri**, bizim gördüğümüz ve muayene ile tespit ettiğimiz **semptom** ve **işaretleridir.**

Semptom ve işaret dediğimiz şeyler belli bir işlevin bozukluğunun göstergesidir. Yani şikayet, semptom/semptomlar ve bulgulardan yola çıkarak organizmanın neresinde bir aksama var? Bunu anlamaya çalışırız. Hangi disiplinde olursak olalım hastayla karşılaştığımızda (kendimize) ilk şu soruyu sorarız: **Bu kişinin hastalığı nerede?** Yani birinci basamakta problemin bizim ilgi alanımızın içinde olup olmadığını anlamaya çalışırız. Ardından hastalık etmeninin nasıl bir yapıda olduğunu öngörmek ister ve aşama, aşama tanıyı şekillendiririz. Nöroloji penceresinden baktığımızda ise sorulan soru **"bu durum nörolojik (nöropsikiatrik) bir problem midir?** Şeklinde olabilir; daha basit bir ifade ile sinir sistemi ile ilgili bir lezyon olup olmadığını sorgular, ardından bunun ayrıntısı ve niteliğini anlamaya çalışırız; yani **problem nedir?** Böylece nöroloji pratiğinde ilk üç sorumuz şunlar olmalıdır.

1. **Sinir sistemini ilgilendiren bir lezyon var mı?**
2. **Lezyon sinir sisteminin neresinde?**
3. **Lezyonun doğası nedir?**

Sinir Sistemini İlgilendiren Bir Lezyon Var mı? Ya Da Semptom Sinir Sisteminin Hangi İşlevinin Bozulduğunu Gösteriyor?

Bu sorunun yanıtını verecek olan hastayı size getiren semptomlardır. Bunlar herhangi bir yetide aksama ve kayıp şeklinde n**egatif semptomlar** olabileceği gibi, normal koşullarda olmaması gereken bir takım aşırı faaliyetler yani **pozitif semptomlar** şeklinde de olabilir.

Bir başka deyişle her bir semptom sinir sisteminin işleyişindeki bir aksamayı göstermektedir. Buradan sinir sisteminin işlevi nedir? Sorusunun cevabını vermek gerekmektedir. En kısa şekliyle ifade edecek olursak, sinir sistemi iç ve dış çevreden gelen her türlü girdiye uygun tepkimeler vererek canlının homeostazisini sağlayan sistemdir diyebiliriz. Girdiler ve tepkiler bir refleks faaliyette gördüğümüz kadar basit olabileceği gibi, bir sanatsal faaliyetin ortaya çıkarılmasına kadar değişik şekillerde olabilir. En basitten karmaşığa dek bir takım girdiler, girdilerin aktarıldığı, işlem gördüğü, düzenlendiği istasyonlar ve çıktıların oluşturulduğu sistemler topluluğu sinir sisteminin görevlerini yerine getirmektedir. Kabaca sinir sisteminin fonksiyonel bileşenleri veya longitüdinal sistemler diyeceğimiz bu yapılar vücutta yaygın olarak dağılmıştır. Bu aynı zamanda kliniğe yönelik bir bölümlemedir.

Sinir sistemini oluşturan fonksiyonel (longitidünal) sistemler:

1. Motor sistem: Hareketin organizasyonu ve doğru bir şekilde yapılması ile ilgili olan piramidal, ekstrapiramidal sistemler, serebellum ve bunların bağlantıları ile hareketle ilişkili yolaklar, motor periferik sinir lifleri, kas sinir kavşağı ve iskelet kasları bu sistemin elemanları arasındadır. Motor sistemin her hangi bir noktasında olan aksaklık sonucu ortaya çıkan başlıca negatif semptomlar arasında değişik dağılımdaki kas güçsüzlükleri, felçler, patolojik yorgunluk halleri, çiğneme yutma güçlüğü veya oküler motor sistem tutulumuna bağlı çift görme, denge ve yürüyüş bozukluklarının bir bölümü örnek verilebilir. Çeşitli istem dışı hareketler de pozitif motor semptomlara örnektir. Motor sistem ile ilgili bölümde ayrıntılı olarak işlenecektir.

2. Duyu sistemi: sinir sisteminin her türlü girdisini oluşturan somatik ve özel duyular bu sistemi oluşturmaktadır. Her bir duyu modalitesi ile ilgili reseptörlerden başlayarak duysal sinir lifleri, arka kök gangliyon hücreleri, duyu yolları, talamus bağlantıları ve ilgili korteksler duyu sisteminin elemanlarını oluşturur. Negatif

semptomları arasında özel ve somatik duyuların azalması, kaybı, duysal ataksi ve pozitif semptomlar olarak da ağrı, kaşıntı, yanma hissi, veya görme halüsinasyonları ya da tinnitus gibi ayrıntıları ilgili bölümlerde aktarılacak olan semptomlar sayılabilir.

3. Otonom sistem: Beden ısısının düzenlenmesi, terleme ve her türlü iç organ işlevlerini ayarlayan sistemdir. Semptomları arasında ortostatik hipotansiyon, terleme bozuklukları, impotans, işeme veya defekasyonla ilgili bozukluklar, gastrointestinal motilite bozuklukları gibi yine ilgili bölümlerde aktarılacak geniş bir yelpaze içindeki semptomlar dizisi yer almaktadır.

4. Şuur uyku uyanıklık ve bilişsel işlevlerden sorumlu sistemler. Bu başlık hayli karışık ve kapsamlı hatta birbiriyle bağlantısı tartışmalı görünmektedir. Buna karşılık bilişsel işlevlerin anlaşılması ve incelenmesi normal bir bilinç seviyesi olmadan mümkün görünmemektedir. Bilinç bozukluklarının bir bölümü kantitatif olarak normalden komaya kadar giden negatif semptomlarla, bir diğer bölümü deliryum gibi pozitif ve kalitatif bozukluklarla şekillenir. Lisan fonksiyonu, okuma yazma, öğrenme, problem çözme, hafıza ve diğer bilişsel işlevler de bu kapsamda ele alınır.

Ayrıca **damar sistemi** ve **beyin omurilik sıvısı** ve koruyucu dokuların oluşturduğu sistemler de longitüdinal sistemler içinde ele alınmalıdır. Bunlar sinir sisteminin bütünlüğü ve iç dengesi için gerekli olan sistemlerdir

Burada sözünü ettiğimiz her bir sistemle ilgili ayrıntılı bilgi sonraki bölümlerde verilecektir. Her bir sisteme ait belirti ve bulgular tek başına olabileceği gibi birden fazla sistem bir arada tutulmuş da olabilir.

Hastalık Sinir Sisteminin Neresinde? Hangi Düzeyde? Anatomik Tanı

Sinir sistemi bütünü içinde hangi işlev veya yetilerin tutulduğunu belirledikten sonra gelen soru ise bunların **nerede** tutulduklarına dairdir. Yani bir **anatomik tanıya** ihtiyaç vardır.

Hastanın çok defa birden fazla semptomu olabilir; örneğin bulantı, kusma ile birlikte çift görme veya yutma güçlüğünün bir arada olması gibi. Bu semptomların hepsi kayda geçilir ama içlerinden biri veya birkaçı **anahtar semptom** olarak ele alınır; önce onun izi sürülürse daha kolay bir lokalizasyon mümkün olur. Verdiğimiz örnekte çift görme veya yutma güçlüğü semptomları bulantı ve kusmaya göre daha özgün semptomlar olmaları nedeniyle başlangıçta anahtar semptom olmaya müsaittir. Bu örneğimizi ele alacak olursak "sözü edilen iki anahtar semptomu meydana çıkaracak patolojik süreç sinir sisteminin neresinde olabilir?" sorusundan hareketle bir lokalizasyona gitmeye çalışırız. Bir kez daha hatırlatmamız gerekir ki bazı hastalıklarda söz konusu semptomlar gelip geçici olabilir ve sadece anamneze dayanarak karar verilmesi gerekir.

Sinir sistemi merkezi oluşumların yanı sıra bedenin iç ve dışında çok yaygın şekilde dağılmıştır; bu nedenle anatomik tanıya (lokalizasyona) gidebilmek için yöneleceğimiz alanın daraltılması elzemdir. Sinir sistemini seviyelere bölerek odaklaşacağımız alanı sınırlayabiliriz. Aşağıdaki gibi bir bölümleme aynı zamanda embriyonal gelişime de uygundur; bunlar:

1- Periferik nöromüsküler seviye: Kaslar, kas sinir kavşağı, periferik sinirler, pleksuslar, köklerden oluşmaktadır. Bir sonraki paragrafta görüleceği gibi kökler spinal seviyenin de bir bölümü olarak belirtilmiştir. Kökler periferik sinirlerin en proksimal bölümü olmaları nedeniyle periferik seviyede ele alınmaktadır. Çeşitli polinöropati/ poliradikülo-nöropati tablolarında kökler de tutulur hatta bu tutulum ön planda da olabilir, iltihabi poliradikülopatilerde olduğu gibi. Bazen de medulla spinalise dıştan basılarda olduğu gibi onun bir uzantısı olan kökler de etkilenmiş olabilir. Dolayısıyla köklerin mevcut tabloya göre periferik veye spinal seviye içinde düşünmek mümkündür. Zaten yaptığımız bölümlemeler de bizim analizi kolaylaştırma çabamızla ilgilidir; sinir sistemi biri diğerinin devamlılığı veya ilişkileriyle oluşmuş bir sistemdir.

2-Spinal seviye: Omurilik ve periferik sinir kökleri spinal seviyeyi oluşturmaktadır. Bununla beraber çok defa yakın komşuluk ilişkileri nedeniyle vertebralar arası dokular (diskler) hatta kolumna vertebralisi de birlikte düşünmek uygundur. İlgili bölümde ayrıntılı bir şekilde anlatılacağı üzere omurilik kompakt ve birbirine benzer oluşumlardan meydana gelmiş bir yapıdır. Buna karşılık temel özellikleri arasında inen ve çıkan yolların (traktuslar), oluşturduğu longitüdinal, gri madde ve köklerle temsil edilen **segmanter** ve ayrıca **bölgesel** özelliği tanıda yardımcı olacaktır. Bölgesel özelliğe üst ekstremite ile ilgili duysal, motor ve bağlantı nöronlarının servikal segmentlerin gri maddesi içinde temsili ve köklerin de buradan çıkması, benzer özelliğin alt ekstremite innervasyonu için söz konusu olması veya bazı otonom merkezlerin bölgesel yerleşimi verilebilir. Omuriliğin ayrıntılı iç organizyonuna bu aşamada girilmeyecektir.

3-Arka çukur veya tentoryum altı yapılar: Beyin Sapı yapılarından Bulbus, Pons, Orta beyin ve Serebellum burada yer almaktadır. Bu bölgede duysal motor inen (kortikospinal, kortikobulber yollar gibi direkt, retikülospinal, rubrospinal, vestibülospinal gibi indirekt) yollar ve çıkan (spinotalamik, dorsal kolon lemniskal sistem ve spinoserebellar) yollar, kraniyal sinir çekirdekleri ve bağlantıları, otonom sinir sistemi ve bilinçle ilgili inen ve çıkan yollar, retiküler formasyon gibi yapılar da bu bölgenin elemanlarıdır.

4-Supratentorial bölge: Beyin yarım kürelerinin yer aldığı bölge olup, çeşitli duysal, motor, emosyonel işlevlerle ilgili beyin kortikal alanlar, hemisferler arası bağlantılar, subkortikal ak madde, subkortikal yapılardan talamus, bazal gangliyonlar, kapsüla interna gibi oluşumlar bu bölgededir.

5- Birden fazla seviye: Bazı hastalarda semptomların her birine uyan anatomik karşılık onların tek bir lokalizasyonla izah edilmesine imkan vermez; o zaman birden fazla lezyon düşünülür. Multifokal özellikte dağılımı olan lezyonlar buna örnektir.

Bu şekilde seviyelerle ifade edilmesinin yanı sıra sinir sisteminin asimetrik özelliği dikkate alınarak taraf seçiminin de yapılması gerekir. Lezyon sağda/solda veya orta hat yapılarında mıdır? Bu hususa birazdan lezyonun doğası bölümünde tekrar değineceğiz.

Patolojik Tanı: Lezyonun Yapısı (Morfolojisi) Boyutları, Dağılım ve Yayılımı (Topografisi)

Sinir sistemindeki bir lezyonu tanımlarken onun iki temel özelliği ile ilgili soruları sormalıyız.

Bunlar lezyonun **morfolojisi** ve **topografisi** ile ilgilidir. Lezyonun

morfolojisi, sinir sistemindeki anormal alanın gözle görülen ve histolojik özelliklerine yöneliktir. Lezyonun bir kitlesi var mıdır? Kitle oluşturan bir lezyon hem tuttuğu dokuyu bozar, hem de kitlesiyle çevre dokulara işlevsel veya yapısal olarak zarar verebilir. Bası, doku harabiyeti, belki herniasyon gibi. Bu özelliğe **kitle etkisi** adı verilir ve öncelikle ayırt edilmesi gerekir, belli ölçülerde aciliyeti olabilir. Kitle oluşturmayan lezyonda ise sadece lezyona uğrayan bölge hücrelerinde işlev bozukluğu vardır. Komşu dokularla etkileşimi ise hacmına bağlıdır.

Lezyonun topografisi ise düşünülen anormal sürecin sinir sisteminde ne şekilde dağıldığı ile ilgilidir. Bunlar:

Fokal lezyon: Tek, iyi sınırlanmış bir anatomik alandaki lezyonu tarif eder. Merkezi sinir sisteminde küçük lokalize infarktlar veya tümörler ya da köklerdeki disk hernilerinde olduğu gibi. Periferik sinir tuzakları gibi tek sinir tutulumları da fokal lezyon kabul edilir.

Burada semptomların taraf tutma özelliğine göre fokal sağda, fokal solda, fokal orta hat yapılarında gibi daha net bir lokalizasyon yapmak da mümkündür.

Diffuz lezyon: Sinir sisteminde çoğunlukla taraf seçmeksizin geniş bir alanın/alanlarının homojen olarak tutulumun ifade eder. Periferde ise simetrik ve çift yanlı bir tutulumu ifade eder. Toksik, metabolik olayların çoğu iyi birer örnektir.

Multifokal lezyonlar aynı patolojik sürecin sinir sisteminin birbiri ile devamlılığı olmayan farklı alanlarında yerleşmiş olan birden fazla lezyonu ifade eder. Genellikle sinir sistemi tutulumunu tek ve sınırlı bir anatomik bölge ile izah edilemediği durumlarda akla gelmelidir. Metastatik tümörler, multipl skleroz gibi hastalıklar iyi birer örnektir.

Sistemik tutulumlar: Sinir sisteminin belli bir işlevinden sorumlu olan nöron grupları ve/veya bağlantılarını tutan hastalıklar için bu adlandırma mümkündür. Örnek olarak motor nöron hastalığı, Parkinson hastalığı veya spinoserebellar dejenerasyonlar verilebilir. Çoğunluğu dejeneratif veya genetik geçişli hastalıklardır.

Etyolojik Tanı

Bir sonraki aşama hastalığın etyolojisine yöneliktir. Tıbbın çeşitli alanlarında bilinen hastalık nedenleri ortaktır. Bunlar:

1. Damarsal
2. Dejeneratif
3. İltihabi- immun, infeksiyöz
4. Neoplastik
5. Toksik-metabolik
6. Travmatik
7. Konjenital-gelişimsel olabilirler.

Hastalıkların etyolojik tanıları konusunda en çok yardımcı olan özellik onların nasıl başladıkları ve sonrasında nasıl seyrettikleri ile ilgili olanlardır.

Hastalık Zaman İlişkileri

Hastalık gruplarının zamana göre davranış biçimi etyolojik tanıda işimize yarayan verilerden biridir. Hastalık/zaman ilişkisinde ele alacağımız ilk küme hastalıkların yerleşim şekli ve zaman içindeki gidişi ve akıbetleridir. İlk dikkate alacağımız parametre semptomların nasıl ortaya çıktığı, yani hastalık başlangıç şekilleridir. Bir uçta tamamen sağlıklı bir kimsede bir anda hayatı durduracak denli hızlı başlangıç, diğer uçta ise fark edilmeyecek kadar yavaş gidişte olduğu gibi. Hastalık başlangıç şekilleri onu ortaya çıkaran yapısal/nedensel bozukluk hakkında fikir verir; tanı penceremizi daraltır.

Herhangi bir hastalık ortaya çıktıktan sonra ne olduğu, düzelip düzelmediği, nasıl seyrettiği, neyle sonlandığı sorgulanması gereken bir başka zamansal ilişkidir ve hastalığın **temporal profili** olarak tanımlanır.

Hastalıkların patofizyolojilerinden kaynaklanan zaman seyrinin yanı sıra bireyin yaşam serüveni içinde ne zaman ortaya çıktıkları bir başka belirleyici özellik olabilir. Bazı hastalıklar yaştan bağımsız olarak amiyane deyimle yediden yetmişe her yaşta görülebilir. Örneğin travmalar veya bazı enfeksiyonlar için bu söylenebilir ama orada da her yaşa özgü farklı tutulum, seyir veya komplikasyonlar olabileceği hatırda tutulmalıdır.

Zamanın günün döngüsü içindeki değişimleri de önemlidir. Semptomların sabahın erken saatlerinde veya gece uyku sırasında ya da akşama doğru mu çıktığı, kimi durumda da hafiflediği bilgisi değerlidir. Burada zaman faktörüne takılıp yanılgıya da düşmemek gerekir, zira bazen ortada bir tetikleyici faktör de olabilir. Örnek verecek olursak akşam üzerleri semptomlarının belirdiğini ifade eden hasta belki de günün o saatine kadar çok çalışıp yorulmuş da olabilir ve aslında buradaki tetikleyici/kolaylaştırıcı etmen efordur.

Yerleşim Şekli, Seyir ve Akıbet

Yerleşim Şekilleri

Akut: Başlangıç ve yerleşimin saatler belki bir iki gün gibi çok kısa bir zaman diliminde ortaya çıkışını ifade eder; oysa bazı hastalıklarda semptomlar dakikalar içinde yerleşir. Örnek verecek olursak subaraknoid kanama veya inmelerin çoğu böyledir. **Hiperakut** veya ani ifadesi burada daha uygundur. Travmalar için de aynı şey söylenebilir ama, kronik mikrotravmalar da vardır. Aynı şekilde entoksikasyon ve enfeksiyon hastalıklarının pek çoğunun bazı hallerde akut başlangıçlı olabileceğini ama bazılarının da yine kronik yerleşim ve seyirli olduğunu hatırda tutarız.

Subakut: Başlangıç ve yerleşim haftalarla sınırlı olup bir haftadan kısa, dört haftadan uzun olmayan süre içinde olan hastalıklardır. Enfeksiyonlar çoğu kez bu kategoriye girebilir

Kronik : Başlangıç ve yerleşim aylar, yıllar içindedir. Silik belirtilerle sinsi başlangıçlı olabilirler. İlerlemenin gözle görülür olduğu progresif veya yavaş progresif olabilen hastalıklardır. Birinciye örnek olarak beyin tümörleri, ikinciye ise dejeneratif hastalıklar verilebilir.

Tekrarlayıcı: Bazı hastalıklarda semptomlar değişik aralıklarla tekrarlar (nöbetler halinde gelir). Süreler her bir epizot için değişik olabilir, ancak bu dönem atlatıldıktan sonra hasta genellikle normal görülür. Bunlar **paroksismal** hastalıklardır, migren veya epilepsi nöbetleri gibi. Bazılarında tetikleyici faktörler de bulunabilir. Diğer bir grupta ise alevlenme **(atak)** ve sönme **(remisyon)** dönemleri vardır, ataklar bazılarında günler haftalar boyu sürebilir, çok defa bir sekel bırakarak düzelip bir zaman sonra tekrar atak ortaya çıkar, bunlar daha çok enflamatuvar otoimmun hastalıklardır.

Hastalıkların doğal seyri:

Gelip geçici: Oluşan belirtilerin tamamen ortadan kalkması

Düzelen: Tepe şiddetine ulaşan belirtilerin bir miktar gerilemesi veya nadiren tam olarak düzelmesi, sekel bırakması söz konusu olabilir.

İlerleyici: Belirtilerin ağırlaşarak devam etmesi, bunların da subakut veya kronik başlangıçlı olmaları olasıdır.

Durağan: Ortaya çıkan belirtilerin belli bir noktaya ulaştıktan sonra herhangi bir değişiklik olmaksızın kalmış olması.

Tek fazlı, çok fazlı: Bu kümenin gelip geçici ve tekrarlayıcı olarak adlandırılan kavramlarla örtüştüğü düşünülebilir. Burada kast edilen tekrarlayan "nöbetlerle" seyreden bir hastalık değildir. Tek fazlı denildiğinde belli bir hastalığın bir kere olup sekel bırakarak veya bırakmayarak düzelmesi ve "genellikle" tekrar ortaya çıkmamasını anlamaktayız. Buna karşılık bazı hastalıklar nükslerle seyreder, Düzelip tekrar, aynı veya başka semptomlarla yinelenir. Birinciye örnek olarak akut motor polinöropatilerden Guillain Barré sendromunu ikinciye ise bazı bakımlardan ona benzeyen kronik enflamatuvar polinöropatileri verebiliriz. Bu ikincisi alevlenme ve sönmelerle giden hastalıklara örnektir.

Hastalık başlangıç yaşı:

İnsan canlısının yaş aralıklarını 0-2 yaş bebeklik, 3-12 yaş çocukluk, 13-20 yaş ergenlik, 21-40 yaş gençlik veya erken yetişkinlik, 41 yaş ve üzerini geç yetişkinlik, 65-70 yaş üzeri yaşlılık gibi evrelere ayırırsak bu yıllara ait hastalık dağılımlarının da biri diğerine göre farklı karakterde olabileceğini görürüz. Bunların etyolojileri farklı olabileceği gibi seyirleri de farklı olabilir. Kas hastalıklarından örnek verecek olursak erken yaşlarda büyük çoğunluğu genetik geçişli distrofiler gibi hastalıklar oluştururken, yetişkinlerde iltihabi, endokrin veya toksik nedenli miyopatiler önceliktedir. Bir başka örnek beyin damar hastalıklarından verilebilir, ileri yaşlardaki tıkayıcı damar hastalıkları ile gençlerde ortaya çıkanların etyolojik açıdan farklılıkları da böyledir. Benzer örnekler epileptik nöbet ve sendromlar veya hareket bozuklukları ya da nöroloji disiplini içinde incelenen diğer hastalıklar için de geçerlidir.

Öncelikler şunlar olmalı:

Fonksiyonel bir bozukluk akla geliyorsa organik bir bozukluğu daima öncelikle bertaraf edilmeli, daima fokal bir bozukluk ön planda düşünülmeli, daima bir kitle dışlanmalı.

Ancak anatomo-patolojik bir karara vardıktan sonra diğer laboratuvar yöntemlerine baş vurulmalıdır. Her hangi bir inceleme ve tedavi yöntemini seçerken öncelikle hastanın yararını düşünülmeli ve her aşamada ne düşünüldüğü, nasıl bir yol izleneceği hastaya anlatılıp bir sonraki adım için onayı alınmalıdır.

Bu bölüm aşağıda verilen kaynakların yanı sıra Cerrahpaşa Tıp Fakültesi nöroloji kliniğinin geleneksel hastaya yaklaşım prensiplerine dayandırılarak yazılmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Benarroch E. E, Daube JR, Flemming K.D, Westmoreland B.E. *Mayo Clinic Medical Neuroscience: Organised by systems and levels*. (5th ed.). CRC Press; 2008. **[Crossref]**
2. Adams A.C. Mayo Clinic Essential Neurology. Second ed. Oxford Academic; 2018. **[Crossref]**

BÖLÜM 2
ÇOCUK HASTAYA YAKLAŞIM, FARKLI YAŞLARDA ÇOCUĞUN MUAYENESİNDE ÖZELLİKLER

Özdem Ertürk ÇETİN
Cengiz YALÇINKAYA

DOI: 10.5152/8302

Çocuk Hastaya Yaklaşım, Farklı Yaşlarda Çocuğun Muayenesinde Özellikler

Approach to the Pediatric Patient, Features in the Examination of Children at Different Ages

BÖLÜM HAKKINDA

Çocuğun nörolojik muayenesi yapılırken yaşa özgü motor ve sosyal davranış muayenesini değerlendirmek gerekmektedir. Değerlendirmede çocuğun gelişim dönemleri göz önünde bulundurulmalıdır. Öyküye annenin gebelik döneminden başlayıp, çocuğun gelişimsel öyküsü ile devam edilmelidir. Motor ve mental gelişim aşamaları; kaba ve ince motor becerileri, sosyal ve dil gelişimi değerlendirilmelidir. Çocuğun gelişimsel aşamalarını değerlendirmek için tarama amaçlı kullanılabilen çeşitli ölçekler de mevcuttur. Gelişim geriliği değerlendirilirken, öncelikle bu durumun spesifik bir alanda mı, yoksa global mi; gecikme mi yoksa regresyon mu olduğunu ayırt etmek gerekir. Çocuklar yabancı ortam ve kişiler ile huzursuzluk yaşayabileceğinden, nörolojik muayene sırasında özellikle küçük çocukların öncelikle rahat etmesi sağlanmalıdır. Sonrasında önce spontan gözlem ile, sonra da yaşa uygun gelişimi gözönünde bulundurularak nörolojik muayenesi yapılmalıdır. Sinir sisteminin matürasyon aşamalarını gösteren primitif reflekslere bakmak da doğumdan sonraki ilk aylarda muayenenin önemli bir parçasıdır.

Anahtar kelimeler: Nörolojik muayene, gelişimsel basamaklar, primitif refleksler

ABOUT the CHAPTER

During the neurological examination of the child, it is necessary to evaluate the age-specific motor and social behavior examination. The child's developmental stages should be taken into consideration in the evaluation. The history should start from the mother's pregnancy period and continue with the child's developmental history. Motor and mental development stages; Gross and fine motor skills, social and language development should be evaluated. There are also various scales that can be used for screening purposes to evaluate the developmental stages of the child. When evaluating developmental delay, it is necessary to distinguish whether this condition is in a specific area or global; and whether it is a delay or a regression. Since children may experience discomfort with unfamiliar environments and people, especially young children should be made comfortable during the neurological examination. Afterwards, a neurological examination should be performed, first by spontaneous observation, and then by taking into account age-appropriate development. Looking at primitive reflexes, which indicate the maturation stages of the nervous system, is also an important part of the examination in the first months after birth.

Keywords: Neurological examination, developmental milestones, primitive reflexes

Çocuklar büyüme ve gelişme süreci içerisinde olduklarından, çocuğun nörolojik muayenesi yapılırken yaşa özgü motor ve sosyal davranış muayenesini değerlendirmek gerekmektedir. Çocuğun gelişim dönemleri yenidoğan (0-4 hafta), süt çocukluğu dönemi (1-12 ay), oyun çocukluğu (1-3), okul öncesi (3-6 yaş), okul çocukluğu (6-11 yaş), ergenlik (11-16 yaş) şeklinde sınıflanabilmektedir.

Öykü Alma

Öykü alırken öncelikle çocuğun rahat etmesi sağlanmalıdır. Doğrudan muayeneye başlamaktan kaçınılmalıdır. Bu durum çocuğu huzursuz edip, muayeneyi daha da güçleştirebilir. Öncelikle aileden bilgi alınır. Dört yaşından büyük çocuklar kendileri de öykü vermeye kısmen katılabilirler.[1]

Çocuk hastaların öyküsünü almaya annenin gebelik döneminden başlanmalıdır. Planlı ve

Özdem Ertürk Çetin[1]
Cengiz Yalçınkaya[2]

[1]SBÜ Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: ozdemerturk@yahoo.com
cengiz@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Ertürk Çetin Ö, Yalçınkaya C. Çocuk hastaya yaklaşım, farklı yaşlarda çocuğun muayenesinde özellikler. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 7-11. Cilt I

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

takipli bir gebelik olup olmadığı, gebelikte anne yaşı, ilaç, sigara, alkol kullanımı, herhangi bir hastalık geçirip geçirmediği, folik asit takviyesi alıp almadığı sorgulanmalıdır. Gebelikte çocuğun hareketlerini az hissetmiş olması, nöromüsküler hastalık belirtisi olabileceği gibi, tekrarlayan ritmik hareketler epileptik nöbet belirtisi olabilir. Sonra çocuğun doğum öyküsüne dair bilgi alınır; erken doğum varlığı, doğum kilosu, doğumda baş çevresi bilgisi nörolojik değerlendirmede önem taşır.[1,2]

Çocuğun nörolojik değerlendirmesinin önemli bir kısmı gelişimsel öyküsünü almaktır. Motor ve mental gelişim aşamaları nörolojik değerlendirmenin önemli parçasıdır (Tablo 1). Kaba ve ince motor becerileri, sosyal ve dil gelişimi değerlendirilmelidir. Gelişimsel öyküde çocuğun daha önceden edindiği motor ve mental becerilerde regresyon olup olmadığını sorgulamak önemlidir. Bu bilgiler hastalığın progresif mi statik mi seyrettiği konusunda bilgi verip tanıya katkı sağlayacaktır. Psikomotor retardasyon, gelişim basamaklarının yakalanmasındaki gecikmeyi ifade eder. Statik veya progresif bir nedene bağlı olabilir. Psikomotor regresyon ise kazanılmış gelişim basamaklarının kaybını ifade eder. Bu durum sıklıkla progresif bir nörolojik hadiseden kaynaklanır.[2,3] Doğumdan itibaren olan bir problem intaruterin veya perinatal bir hadiseye, infantil veya çocukluk döneminde geçirilmiş edinsel bir hadiseye, regresyon ise herediter nörometabolik veya nörodejeneratif bir hadiseye sekonder olabilir.[1] Konjenital veya hipoksik hasarlarda tablo statik iken, nörometabolik-dejeneratif hastalıklar gibi progresif hastalıklarda sonradan kayıp söz konusu olacaktır.

Çocuğun gelişimsel aşamalarını değerlendirmek için tarama amaçlı kullanılabilen çeşitli ölçekler mevcuttur. Denver 2 gelişimsel tarama Envanteri ve Yaşlar ve Çağlar Ölçekleri (Ages and Stages Questionairre) bunlara örnek verilebilir. Bu ölçekler ile kaba motor, ince motor, kişisel-sosyal, dil, iletişim alanlarını değerlendirmek mümkündür.[2]

Gelişim geriliği değerlendirilirken, öncelikle bu durumun spesifik bir alanda mı, yoksa global mi; gecikme mi yoksa regresyon mu olduğunu ayırt etmek gerekir. İnfantil dönemde gelişimsel gecikme ve regresyonu ayırt etmek zor olabilir. Bunun nedeni, statik ensefalopatilerde dahi çocuk büyüdükçe istemsiz hareket veya nöbet gibi yeni semptomların ortaya çıkabilmesidir. Ayrıca progresif hadiselerde sadece gelişim basamaklarında gecikme ilk başlangıç bulgusu olabilir.[3]

Global gelişim geriliği, sıklıkla antenatal veya prenatal hadiseye bağlı olan bir statik ensefalopati nedeniyle olmakla birlikte, kromozom anomalileri veya metabolizma hastalıklarına da bağlı olabilir. Beyin MR'ı ve kromozom analizi global gelişim geriliği olanlarda öncelikle yapılması gereken incelemelerdir.

Dil gelişimi doğumdan itibaren değerlendirilebilir; bebekler ilk aylarda ses çıkarmaya başlarlar; Altıncı ayda özellikle M, D ve B harfi içeren seslerini otomatik olarak çıkarabilirler. Mama baba gibi sözcükleri anlamlı olarak kullanmaya ise bir yaş dolayında başlarlar. Konuşmada gecikme fark edildiğinde öncelikle işitme kaybı, otizm açısından değerlendirmek gerekir.[3] Dil ve sosyal becerileri yeterli olup, sadece motor gelişim geriliği söz konusu olduğunda nöromüsküler hastalıklar akla gelmelidir; ancak bu durum serebral palsinin hafif formlarında da olabilir.

Tablo 1. Normal gelişim basamakları

Yaş	Motor gelişim	Sosyal gelişim	Dil gelişimi
1 ay	Yüzüstü başını hafif kaldırabilir Elleri yumruk şeklinde sıkılı	Yüze bakar	Refleks tarzında anlamsız sesler
3 ay	Baş kontrolü Ellerin yumruğu açılır Eşyalara uzanır ancak yakalayamaz Primitif refleksler kaybolmaya başlar	Gülümseme Nesneleri takip eder Kendi ellerini izlemeye başlar	Sesli gülme Kendi kendine ses çıkarması artar
4-5 ay	Destekli oturma Eşyalara uzanma, ağzına götürme	Biberonu ve memeyi görünce sevinme	Sevinç sesleri
6-8 ay	Desteksiz oturma Dönme Elden ele geçirme	Yabancıları tanıma Aynaya bakma	Sesleri taklit etme İsmine tepki verme
8-10 ay	Emekleme, sıralama Yatar durumdan oturur duruma geçme Eşyaları işaret edebilir	Basit oyunlar (el çırpma, baş baş yapma)	Mama baba gibi anlamlı basit sözcükler
12-15 ay	Yürüme	Bardak ve kaşık kullanabilir. Resimli kitaplara bakar. İsteklerini işaret ile gösterir.	3-30 kelime Basit emirleri anlar
18 ay	Koşma, tutunarak merdiven çıkma	3 küpü üst üste koyabilir Yemeği kendisi yer Beden parçalarını gösterebilir	50'den fazla sözcük
2 yaş	Koşma, merdiven inip çıkma, topa vurma	Ben sen o gibi kavramları anlar. Resimlerdeki nesneleri tanır	İki-üç kelimeli ifadeler

Çocuk hastalarda anamnez alırken şikâyetin başlangıç yaşını sorgulamak önem taşır. Aynı belirti farklı yaş gruplarında farklı etiyolojilere yönlendirebilir. Örneğin yenidoğan dönemi ve okul çocukluğu döneminde ortaya çıkan miyoklonik nöbetlerde farklı ayırıcı tanılar düşünülmektedir. Yakınmaların ortaya çıkışını, sıklığını, süresini kronolojik bir sıra ile öğrenmek gerekir. Tüm sistemlere ait sorgulama yapmak önemlidir, çünkü nörolojik hastalıklar sistemik semptomlar ile birlikte ortaya çıkabilir. Ana yakınmanın süresi, ilerleyiş şekli ve çocuk ile aile üzerindeki etkisini öğrenmek önemlidir.[2]

Pediatrik nörolojik hastalarda genetik etiyoloji önemli bir yer kapladığından aile öyküsünü detaylı öğrenmek gerekir. Akraba evliliği varlığı, akrabalarda benzer nörolojik semptomlar ve farklı nörolojik veya psikiyatrik hastalıklar varlığı sorgulanmalıdır. Otozomal resesif kalıtımsal hastalıklar açısından birinci derece akrabalar dışındaki akrabaların nörolojik hastalık bilgisini mutlaka almak gerekir.[2]

Büyük çocuklarda, çocuğun ilgi alanları ve uğraşıları, bunun yaşıyla uyumlu olup olmadığı, arkadaşlık ilişkileri ve okul başarısı sorgulanmalıdır.[4] Örneğin subakut sklerozan panensefalit (SSPE) hastalarında ilk belirti okul başarısında düşme şeklinde olabilmektedir.

Nörolojik Muayene

Çocuklar yabancı ortam ve kişiler ile huzursuzluk yaşayabileceğinden, öncelikle çocuğun rahat etmesi sağlanmalıdır. Mümkün ise annesinin kucağında kalmalı, hızlıca muayeneye başlanmamalıdır. Muayene odasına ve doktora alışması sağlanmalıdır. Muayene sırasında refleks çekici gibi nesneler çocuklar için endişe verici olup huzursuzluğunu artırabileceğinden dikkat dağıtmak için oyuncaklar kullanılabilir.[2,5]

Aile ile konuşurken çocuk gözlemlenir; uyanıklığı, çevresindekilere karşı farkındalığı, hareketleri, postürü nörolojik değerlendirmeye katkı sağlayacaktır. Yenidoğanların günlük uyku süresi uzun olduğundan, yenidoğan muayenesi için en uygun zaman, uyanık ve beslenmesini tamamladıktan sonraki dönemdir.[5]

Spontan gözlem: Yenidoğanda sırtüstü pozisyonda iken ekstremitelerde daima hafif bir fleksiyon postürü vardır. Spontan motor aktivitenin nitelik, nicelik ve özellikle ağlama sırasında yüzün simetrisi değerlendirilir. Spontan fleksör ve ekstansör hareketler olabilir. Hareket paterni değişkendir; yön, hız ve amplitüdü sürekli değişir.[2]

Bilinç durumu: Yaşa özgü dinamik değişiklikler izlendiğinden, yaşa özgü değerlendirilmelidir. Öncelikle uyanıklık durumu değerlendirilmelidir, uyanık, uykuya meyilli, letarjik veya cevapsız mı gibi. Yenidoğan döneminde zile, ışığa ve hafifçe uyaranlara verdiği tepkilere bakılır. Uyku uyanıklık döngüsü değerlendirilir. Göz teması ve çevreye karşı ilgisi değerlendirilir. 2-3 ayda sosyal gülümsemenin gelişmesi beklenir. Altıncı ayına gelen çocuğun nesnelerle daha fazla ilgilenmesi, oyuncaklara uzanması; 12 ayda basit motor hareketleri taklit edebilmesi, basit oyunlar oynaması beklenir. Tekrarlayıcı hareket gibi davranışlar var mı izlenir. Okul öncesi ve okul döneminde ise standart erişkin tipi nörolojik muayene yapılır.[5]

Baş: Yenidoğan döneminde asimetri varlığı gözlenmeli, baş çevresi ölçülmeli, saç yapısı ve rengi değerlendirilmelidir. Fontanel açıklığına bakılır, anterior fontanelin 12. ayda kapanması beklenir.

Kranyal sinir muayenesi:

Görme ve göz hareketleri: Yenidoğan gözlerine kuvvetli ışık tutulduğunda gözlerini kapar, yüzünü buruşturur. Pupil ışık reaksiyonu 32. haftadan itibaren alınmaya başlar. Göz hareketleri renkli ve sesli nesneleri takip ettirerek değerlendirilebilir. Dikkat çekici nesnelere karşı ilgisiz ise görme defekti veya zihinsel gelişim ile ilgili bir sorun olabilir. Yenidoğanlar parlak cismi fark edebilir. Bir aylık iken 90 derece, iki aylık iken 180 derece takip yapabilir. Dört aylık iken nesneleri uzanıp almak ve isteme gelişir. İlk iki ayda gözlerde geçici kaymalar olabilir. Üçüncü aydan sonra devam ederse strabismus açısından değerlendirmek gerekir. Palpebral fissürların simetrisi, pitoz açısından gözlemlenir. Korneada telenjektazi var ise not edilir.

İşitme: Bir zil veya çıngırak sesine (görme alanına girmeyecek şekilde) reaksiyonu gözlemlenir: irkilme, yüzünü buruşturma benzeri tepki vermesi beklenir. Üçüncü aydan sonra ses kaynağını başlarını çevirip bulabilirler.

9 ve 10. Kranyal sinirler için emmesi ve yutması ve ağlaması değerlendirilir. 11. Kranyal sinir için boyun hareketlerinin simetrisi ve baş kontrolüne bakılır. 12. Sinir için dili spontan dışarı çıkarması veya emme sırasında dil hareketleri gözlemlenir. Kraniyal sinirlerin muayenesi, daha büyük ve koopere olan çocuklarda standart erişkin tipi nörolojik muayene ile değerlendirilir.

Koordinasyon: Serebellar fonksiyon değerlendirmesi, motor sistemin gelişimi ile orantılıdır. Bu nedenle örneğin yenidoğanın nörolojik muayene değerlendirmesinde yer almaz. Serebellar muayene için ince motor becerilerin kısmen gelişmiş olması gerekir. Üç yaşında tek ayak üzerinde durabilir, dört yaşında tek ayak üzerinde zıplayabilir. Altı yaş civarında tandem yürüyüşü yapabilir ve bisiklete binebilir. Büyük çocuklar standart parmak burun testi ile muayene edilebilir, küçüklerin muayenesi için bir oyuncak kullanılabilir.[5]

Duyu muayenesi: Duyu muayenesi için çocuğun koopere olması gerekir, bu nedenle küçük çocuklarda muayene zordur ve çocuk tarafından reddedilebilir.

Motor muayene:

İnspeksiyon sırasında, yenidoğan dönemi ve küçük çocuklarda kas kitlesinde asimetri veya atrofi olup olmadığı gözlemlenir. Atrofi; sıklıkla ön boynuz, periferik sinir veya kas ile ilişkili olmasının yanı sıra, üst motor nöron tutulumunun da bir göstergesi olabilir. Erken dönemde gelişen üst motor tipi etkilenmede, kas kitlesinde azalma ve etkilenen ekstremitede yetersiz gelişim olabilir. Baldır kaslarında psödohipertrofi, Duchenne veya Becker müsküler distrofilerinde gözlemlenebilir.

Hareketlerin simetrisi motor muayene açısından önem taşır. El tercihi 24. aydan sonra oluşacağından, bunun öncesinde el tercihi hareket asimetrisi olarak değerlendirilmelidir. Üst motor nöron hasarlarında ekstremite hareketlerinde azalma, yumruk yapmanın persiste etmesi, başparmak addüksiyonu görülebilir. Erb felcinde omzun internal rotasyon ve addüksiyonu görülür. Bir oyuncakla oynatılarak kas gücü değerlendirmesi yapılabilir. Büyük çocuklarda tek tek kas grupları bakılmalıdır. Elle kavrama, 4-5 ayda tüm el ile iken, 9-11 ayda baş ve işaret parmağı ile kavrayabilir. Palmar yakalama refleksi 3-6 aylar arasında azalarak kaybolmalıdır. 6. aydan sonra sebat etmesi kortikospinal trakt disfonksiyonu ile ilişkilidir. Yenidoğan döneminde birkaç atımlık klonus olabilir. Kas gücü muayenesi, koopere olan çocuklarda tek tek yapılabilirken küçük çocuklarda daha çok spontan hareketleri, yerden doğrulması, yürümesi, koşması ve oyun oynaması gözlemlenerek fikir edinilir. Yürümenin gelişimi 12-15 ay arasındadır, adımları 12-15 ay arasında atmaya başlar. Bu aşamada yürüyüş geniş tabanlıdır ve kollar öne doğru yüksekte tutulur pozisyondadır. 18 ayda adım genişliği daralır, kollar artık yan tarafta tutulur, yürürken kol sallama gelişmeye başlar.

Motor gelişim, baştan ayaklara doğru kranyokaudal bir yol izler ve kortikospinal traktın miyelinizasyonunun göstergesidir. Baş hareketleri ve kranyal sinir fonksiyonunda görev alan en kısa sinirler öncelikle miyelinize olanlardır. Takiben kol ve gövde, daha sonra

alt ekstremite innervasyonunda sorumlu alanlar miyelinize olur. Bu nedenle önce baş kontrolü, sonra gövde kontrolü en son ise yürüme gelişir.

Kortikospinal traktın miyelinizasyonu henüz tamamlanmadığı için yaşamın ilk bir yılında pozitif Babinski bulgusu normal kabul edilir. Babinski yanıtı için ayak tabanının lateral yüzü uyarılmalıdır, medial yüz uyarıldığında plantar yakalama refleksi elde edilebilir.

Tonus: Prematür bebekler hipotoniktir. Gestasyon yaşı arttıkça tonus artar. Miadında yenidoğanda fizyolojik hipertoni vardır. Birinci aydan sonra azalmaya başlar. Çocuk rahat bir haldeyken hafifçe hareket ettirerek tonus bakılmalıdır.

Tonus artışı sıklıkla üst motor nöron veya bazal ganglia hastalıklarında izlenirken, hipotoni ise ön boynuz hücresi, periferik sinir veya kas hastalıklarında olur. Üst motor nöron tipi hipotoni ise, hipoksik iskemik ensefalopati akut döneminde veya konjenital beyin anomalileri, kromozom hastalıkları, metabolik hastalıklar veya serebral palside aksiyal hipotoni şeklinde izlenebilir. Santral veya periferik hipotoni ayrımında derin tendon refleksleri bilgi verici olur, santral patolojilerde refleksler artmış iken periferik patolojilerde azalmış veya kaybolmuştur. Ayrıca nöromusküler hipotonide tonus hiç değişmezken, santral olaylara bağlı hipotonide çocuk ağladığında veya irrite olduğunda tonus artabilir.

DTR: Refleks muayenesi çocukta kaygı ve direnç yaratabildiğinden küçük çocuklarda güç olabilmektedir. Bu nedenle süreci oyuna dönüştürmek faydalı olacaktır. Derin tendon reflekslerine, küçük çocuklarda ve bebeklerde muayene masasında oturur bir pozisyonda iken bakılabilir.

Cilt muayenesi: Nörokutanöz hastalıklar açısından cilt muayenesi önem taşır. Hipopigmente alan tuberoz skleroza yönlendirebilirken, cafe au lait lekeleri olarak adlandırılan hiperpigmente alanlar nörofibromatozisi düşündürecektir. Omurga gözlemlenmeli, skolyoz, dermal sinüs, hemanjiom, kıllanma varlığı spina bifida açısından değerlendirmeyi gerektirecektir.

Gelişimsel Refleksler

Primitif refleksler, sinir sisteminin matürasyon aşamalarını gösterir (Tablo 2). Belli bir süre içinde görülür ve belli aylarda kaybolur. İlk aylarda bu reflekslere bakmak gerekir, genellikle 4-6 ay civarında kaybolur. Alınmaması, kaybolması gereken zamandan sonra devam etmesi veya asimetrik alınması patolojiktir. Serebral palsili çocuklarda primitif reflekslerin kaybolmadığı veya kaybolmasında gecikme olduğu gözlemlenebilir. 12. aydan sonra devam ediyorsa ambülasyon açısından kötü prognoz göstergesidir. Primitif reflekslerin kaybolması ile postüral reaksiyonlar ortaya çıkmaya başlar. Postüral reaksiyonlar, ani pozisyon değişimine cevaben gövde, baş ve ekstremitelerde oluşan postür değişikliğidir. Landau reaksiyonu, traksiyon yanıtı, aksiller asma, paraşüt yanıt bunlardan bazılarıdır. Postüral reaksiyonlar, çocuğun yerçekimine karşı koyabilmesi ve yürüyebilmesi için gereklidir. Gelişimsel refleklerin kaybolmaması ve postüral reflekslerin ortaya çıkmaması bu yaş grubunda üst motor nöron tipi etkilenmenin önemli göstergeleridir.[2,6]

- Moro refleksi : Bebek başı elle desteklenerek muayene masasına yatırılır. Başın aniden bırakılması ile gövdede ekstansiyon, kollarda ekstansiyon ve abdüksiyon bunu izleyerek addüksiyon ve fleksiyon olur. 4-6 ayda kaybolur. Minimal uyarı veya spontan olarak alınması beyin hasarı düşündürebilir. Brakial pleksus hasarında tek taraflı alınmayabilir.
- Emme arama: Dudaklara, ağız civarına dokunmakla emme hareketinin başlaması. Uyanıkken dördüncü aya, uykuda yedinci aya kadar devam edebilir.
- Yakalama: Avuç içini ve ayak tabanlarını hafifçe sıvazlamakla parmaklarda fleksiyon oluşması. 2-3 aydan sonra kaybolur. Ayaklarda 10 aya kadar devam eder.

Tonik ense refleksi: Yatar pozisyonda çocuğun başını aniden bir tarafa çevirmekle o taraf ekstremitelerinde ekstansiyon, karşı tarafta fleksiyon görülmesidir. Doğumdan 3-4 hafta sonra başlar.

Tablo 2. Primitif refleksler

Refleks	Ortaya çıkış	Kayboluş
Moro	Doğum	4-6 ay
Emme arama	Doğum	4-5 ay
Yakalama	Doğum	6 ay (palmar) 12 ay (plantar)
Asimetrik tonik boyun refleksi	3-4 hafta	3 ay

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Haslam RHA. Clinical neurological examination of infants and children. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF, eds. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 111 (3rd series) China: Elsevier; 2013: 17-33.
2. Swaiman KF, Phillips J. Neurological examination after the newborn period until 2 years of age.In:Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel R, Gropman AL, Pearl PL, Shevell M , edls. *Swaiman's Pediatric Neurology, Principles and Practice*. 6th ed. China: Elseiver; 2018. P.14-19. **[Crossref]**
3. Pina Garza JR, James KC. Psychomotor Retardation and Regression. *Fenichel's Clinical Pediatric Neurology.* 8th edititon. USA: Elsevier; 2019:115-149. **[Crossref]**
4. Ashby AT, Beier AD. Review of Pediatric Neurologic History and Age-Appropriate Neurologic Examination in the Office. *Pediatr Clin North Am.* 2021;68(4):707-714. **[Crossref]**
5. Bale JF, Bonkowsky J, Filloux FM, Hedlund GL, Nielsen DM, Larsen PD, eds. *A color handbook: Pediatric Neurology.* Hong Kong, Manson Publishing; 2012. P.9-32. **[Crossref]**
6. Zafeiriou DI. Primitive reflexes and postural reactions in the neurodevelopmental examination. *Pediatr Neurol*; 2004;31:1-8. **[Crossref]**

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 3.1
MOTOR SİSTEM

Ayşegül GÜNDÜZ

DOI: 10.5152/83031

Motor Sistem

Motor System

BÖLÜM HAKKINDA

Motor kontrol, hareketi düzenleyen mekanizmalara verilen isimdir. Bu süreç, hem merkezi sinir sistemi (örn, serebral korteks, beyincik, beyin sapı ve medulla spinalis) hem de periferik sinir sistemi (örn, periferik sinirler, kaslar) ve ayrıca iskelet sistemi tarafından iş birliği içinde sürdürülür.

Bu bölümde, kortikal motor sistemle ilişkili yapılar, kortikospinal yolak ve eşlik eden diğer yolaklar, medulla spinalis ve periferik sinir sistemini oluşturan yapıların klinik anatomisinden kısaca bahsedilerek ilişkili klinik sendromlar anlatılacaktır.

Anahtar kelimeler: Motor sistem; motor kontrol; merkezi sinir sistemi; periferik sinir sistemi

ABOUT the CHAPTER

Motor control is defined as the mechanisms controlling movement, which includes structues in the central nervous system such as cerebral cortex, cerebellum, brainstem and spinal cord or peripheral nervous system such as peripheral nerves and muscle. It also reqiures the cooperation of the skeletal system.

This section will briefly review the clinical anatomy of structures associated with cortical motor system, cortical spinal tract and related other tracts, spinal cord and peripheral nervous system, and related clinical syndromes.

Keywords: Motor system; motor control; central nervous system; peripheral nervous system

İnsan beyni, hareketleri seçip başlatarak çevremizle etkileşimi mümkün kılan davranışları desteklemek üzere evrimleşmiştir.[1] Bu hareketler, kasıtlı, gönüllü eylemleri içerir ve insan yaşamının kaçınılmaz parçasıdır. Motor kontrol, hareketle ilgili mekanizmaları düzenleme veya yönlendirme kapasitesinin toplamına verilen isimdir.[2] Bu süreç, hem merkezi sinir sistemi (örn, serebral korteks, beyincik, beyin sapı ve medulla spinalis) hem de periferik sinir sistemi (örn, periferik sinirler, kaslar) ve ayrıca iskelet sistemi tarafından iş birliği içinde sürdürülür.[3]

Bu bölümde, kortikal motor sistemle ilişkili yapılar, kortikospinal yolak ve eşlik eden diğer yolaklar, medulla spinalis ve periferik sinir sistemi anlatılacaktır (Şekil 1).

Hareket Tipleri

Motor sistemler; refleksif, ritmik ve istemli hareketler oluşturma kapasitesine sahiptir. Refleksif ve ritmik hareketler stereotipik kas kasılması ile oluşturulur. İstemli hareketler, hedefe yöneliktir. Hareketler, iki şekilde başlar: dış sinyallere bağlı olarak ya da kişinin kendisi tarafından serbestçe seçilen zamanlarda. İstemli hareketlerin, ne kadarının bilinçli iradenin kontrolünde olduğu uzun zamandır araştırma konusu olmuştur ve halen çözülmemiş bilimsel bir sorudur. Beynimiz, biz harekete geçmeye karar verdiğimizde ne zaman aktif hale gelir ya da bir hareket yapacağımız zaman beynimizde ne olur?

Kortikal Alanlar

Kortikal alanların fonksiyonel organizasyonuna dair görüşler, son yıllarda oldukça değişmiştir.[4] Her bir kas ve eklem, korteksin belirli görevlere uygun hareket kombinasyonlarını organize etmesini mümkün kılan karmaşık bir mozaik oluşturacak şekilde temsil edilir.[4]

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

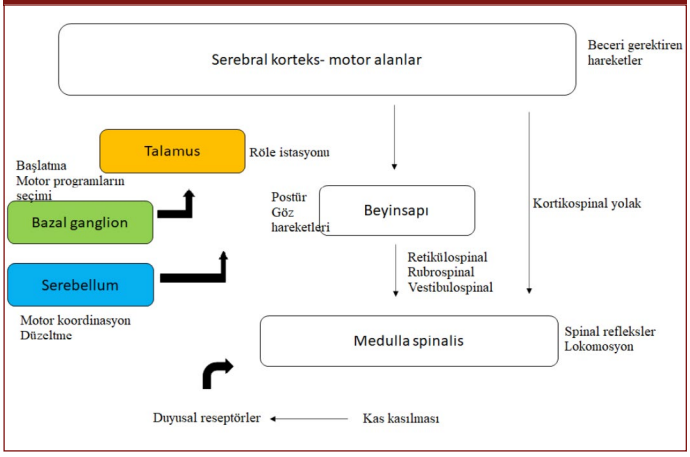
Ayşegül Gündüz

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: aysegul.gunduz@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Gündüz A. Motor sistem. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 12-22. Cilt I

Her kas ve eklem, aksonları dallanan ve fonksiyonel olarak ilişkili birkaç motor çekirdekle bağlantı kuran nöron sütunlarıyla temsil edilir. Bu seviyedeki aksonal dallanma distal ekstremite kas ve eklemleri söz konusu olduğunda daha azdır.

Şekil 1. Motor sistemi oluşturan yapıların temsili gösterilmesi.



Çok sayıda kortikal alan motor fonksiyon ile ilgilidir.

i. Primer motor korteks
ii. Suplementer ve presuplementer motor alan
iii. Lateral premotor alan
iv. Anteriyor singulat motor alandır

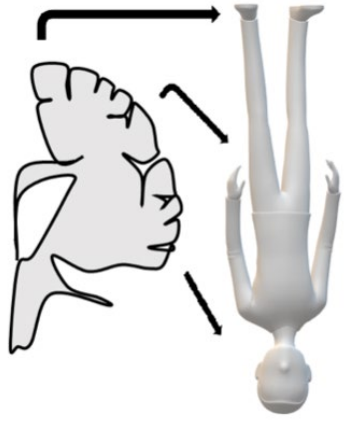
Primer motor korteks (M1), santral sulkusun hemen önünde frontal lobda yerleşmiştir, beceri gerektiren hareketlerin üretiminden sorumludur. Dominan hemisferde Broca alanının komşuluğundadır. Primer motor korteks, santral sulkusun önünde Broadmann 4. alanında yer alır. Bu bölgenin elektrikle uyarılması, uyarılan bölgeye bağlı olarak vücudun karşı tarafındaki kas gruplarının odak hareketlerine neden olur. Motor korteks, parietal, premotor ve frontal korteksler dahil olmak üzere motor kontrolünde yer alan hemen hemen tüm kortikal alanlardan ve bazal ganglionlar ve serebellum gibi motorla ilgili alt kortikal yapılardan girdi alır. Primer motor korteksin somatotopik organizasyonu vardır: yüz, özellikle dudak bölgesi daha ve el, özellikle başparmak, daha büyük bir alana sahiptir. Bu bölgeleri besleyen motor nöronlar lateralden mediale doğru yerleşmiştir (Şekil 2). Omuz, sırt ve bacakları besleyen motor nöronlar daha az yer kaplar ve medialde yerleşmiştir.

Kortikal lamina V'deki motor nöronlar (aynı zamanda üst motor nöron ismini alırlar), yalnızca kortikospinal projeksiyonları değil, aynı zamanda orta beyin ve beyin sapı motor yapılarına yönelik kapsamlı projeksiyonları da içeren "konektom"a sahiptir ve böylece hareketi oluştururlar.[5] Bunlar, çapraz kortikospinal liflerden oldukça farklı bir spinal yörüngeye sahip olan retikülospinal, vestibulospinal ve tektospinal yolları içerir. Kortikal lamina V'deki tüm motor nöronlar üst motor nöron değildir çünkü kortikospinal projeksiyonlarının aşağıdaki fonksiyonları vardır:[6]

- Somatik motor kontrol
- Otonom kontrol
- Primer somatosensoriyel girdilerin kontrolü

Primer motor korteks değişim kapasitesine sahiptir (plastisite).[7,8] Sağlıklı bir insanda kas egzersizi, ilgili bölgenin motor korteksteki alanının genişlemesini sağlar.[9] Örneğin, mental ve fiziksel egzersizler, piyano çalmanın giderek daha başarılı olmasını sağlar. Bu egzersizler sonrasında, transkraniyal manyetik uyarım ile ölçüm yapılırsa motor çıktıların büyüdüğü ve kortikal haritalama yapılırsa ilişkili alanların genişlediği görülür.[10] Beynimizin koşullara uyum sağlama yeteneği, yani plastisite, yalnızca yeni beceriler edinmek için önemli değildir: inme gibi beyin yaralanmalarının iyileşmesi genellikle korteksin yeniden düzenlenmesini içerir. Böylece hasarlı alanlar tarafından gerçekleştirilen görevler sağlıklı doku tarafından üstlenilir.[7] Aslında primer motor korteks, motor çıktının röle noktası olmasının yanısıra motor öğrenme ve adaptasyonda da rol oynar. Primer motor kortekste tespit edilen üç farklı tipteki hücrenin (kinematik, dinamik ve bellek) bu fonksiyonlarda rol oynadığı ileri sürülmüştür.[8]

Şekil 2. Primer motor kortekste, motor fonksiyonların dağılımının temsili gösterimi.



Premotor korteks, primer motor korteksin hemen önünde yer alır, hareketlerin ve eylemlerin planlanması ve düzenlenmesinde rol oynar. Motor sekansların planlanması ve kontrolünde rol oynar. Prefrontal ve premotor alanlardaki nöronal aktivite, primer motor korteks aktivasyonundan önce başlar.

Suplementer motor unimodal asosiasyon korteksleri, frontal lobların üst mezial yüzeyinde yer alır. Motor sekansların planlanması ve kontrolünde yer almasına rağmen, fonksiyonel olarak premotor korteksten farklı olduğu düşünülmektedir. Suplementer motor alandaki (SMA) nöronlar, içerden gelen uyarılar veya hayal edilen hareketler sırasında daha fazla dahil olurken, premotor nöronlar, dışarıdan gelen uyarılarla yönlendirilen hareket dizileri sırasında (örneğin, aslında bir nesneyi kullanmak) daha aktiftir.[11]

Primer motor korteks, suplementer motor korteks ve premotor korteks aracılığıyla prefrontal korteksten girdiler alır ve hedefe yönelik ya da duygu odaklı hareketlerin planlanması ve programlanmasında rol oynar. Lateral premotor alan, posteriyor pariyetal korteksten girdiler alır ve ekstremitelerden gelen somatosensoriyel uyarı ve görsel uyarılara yanıt oluşturur. Böylece görsel uyarılar altında, uzanma ve kavrama hareketleri gerçekleştirilir. Suplementer motor alan, hareketlerin seçilmesi ve hazırlanması ile motor sıralamanın oluşması ve bimanual koordinasyonda rol oynar. Ayrıca tüm kortikal motor alanlar, ipsilateral bazal ganglionlar ve kontralateral serebellumdan girdiler alır.[12] Motor çıktının

oluşmasında emosyonel motivasyon olduğunda ***anteriyor singulat motor alanı*** aktive olur. Bir hareketin planlanması sırasında bazı serebellumun bölümleri (çıkan yollar ile ilişkili olanlar), primer motor korteksten önce de aktif hale gelirken, beyinciğin motor uygulamada yer alan diğer bölümleri (inen yollar) motor korteksten sonra aktif hale gelir.

İstemli hareket ile ilgili sinyaller, önce SMA ve anteriyor mid-singulat korteks gibi pre-motor alanlar[13,14] ya da dorsolateral prefrontal korteks gibi ön beyin bölgeleri[15] üzerinde kaydedilir. İstemli hareket söz konusu olduğunda, bu alanlar üzerindeki iki tür elektrik sinyali kaydedilebilir: yavaş kortikal potansiyeller ve nöral osilasyonlar.

İstemli bir hareketin başlamasından yaklaşık 500 ile 2000 ms önce beyinde hazırlık ile ilişkili sinyallerin başladığı gösterilmiştir. Bu sinyale, hazırlık potansiyeli ('Bereitschaftspotential' ya da 'readiness potentail') adı verilir. İlk olarak, 1964 yılında Hans Helmut Kornhuber and Luder Deecke tarafından istemli parmak hareketi öncesi kaydedilmiştir.16-18 Hazırlık potansiyelinin erken bileşeni, hareketten 1-2 saniye önce pre-SMA ve SMA gibi pre-motor alanlardan kaydedilir. Diğer bir deyişle harekete bu bölgelerde başlanır. Geç bileşenin, lateralizasyonu daha belirgindir ve hareketten yaklaşık 400 ms önce kontralateral premotor korteks ve primer motor korteks üzerinden kaydedilir.[19,20] Özetle, erken bileşen, hareket öncesi planlamayı ve hazırlığı yansıtırken; geç bileşen, hareket ettirilecek uzva özgü süreçleri yansıtır.[20]

Basit hareketler (örneğin parmakların fleksiyonu) minimum işlem gerektirir ve yalnızca kontralateral hemisferin birincil motor ve duyusal alanları aracılığıyla gerçekleştirilebilir. Daha karmaşık hareketler için (örneğin, bir elin parmaklarını içeren karmaşık bir hareket dizisi), sadece kontralateral korteksin değil, aynı zamanda ipsilateral korteksin, alt prefrontal kortekste aktivasyonu vardır.

Hazırlık potansiyelinin kaydedilmesinden yıllar sonra, 1983'te Libet hareketi başlatma kararının, zamanını, özgür iradenin ne derece kontrolü altında olduğunu belirlemeyi hedefleyen bir çalışma yapmıştı. Aslında bu çalışmada da hazırlık potansiyelini kaydetmek için elektroensefalografi kaydı ve parmak hareketini kaydetmek için elektromiyografi kaydı yapılmıştı. Ancak eşzamanlı olarak bireylerin karşısına saat görevi yapılacak bir osiloskop yerleştirilmiş ve deneklerden hareketi yapma isteğinin zamanını çalışmanın sonunda çalışmacıya bildirmeleri istenmişti: niyet ya da irade zamanı ('will time').[21] Bu çalışmada, önce hazırlık potansiyelinin başladığı, niyetin ise bundan yaklaşık 500-800 ms sonra oluştuğu tespit edilmiştir.

Birey belirli bir eylemi gerçekleştirdiğinde ve aynı zamanda o belirli eylemi gerçekleştiren başka birini gözlemlediğinde aktif olan nöronlara ***'ayna nöronlar'*** ismi verilir. Ayna nöronlar, yaklaşık otuz yıl önce makak maymununun ventral premotor bölgesinde F5 keşfedildi.[22,23] İnferiyor pariyetal lobüldeki (Brodmann alanı 40) nöronlar insanlarda ayna nöron sisteminin bir parçası olarak kabul edilir. Daha sonra lateral ve ventral intraparietal alanlar dahil olmak üzere inferior parietal lobülde ve dorsal premotor ve primer motor kortekste ayna nöronların varlığı bildirildi.[24] Ayna nöronlar, motor repertuvarın oluşturulması, öğrenme, empati gibi fonksiyonlarda rol oynar. *Otizm ya da amyotrofik lateral skleroz gibi hastalıkların ayna nöronlar ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.*

İnen motor yolaklar: Medulla spinalise doğrudan ulaşan direk yolaklar ve beyin sapı merkezleri aracılığıyla ulaşan indirekt yolaklar vardır. Serebral korteksten ön boynuza ya da kraniyal sinir nukleuslarına kadar girdi ulaştıran yolak direk aktivasyon yolağıdır. Korteksten ön boynuza ulaşan yolağa kortikospinal yolak, korteksten kraniyal sinir nukleuslarına ulaşan yolağa kortikobulber/kortikopontin (kortikonukleer) yolak ismi verilir. İndirekt yolaklar ise beyinsapındaki nukleuslarda başlar ve aşağıya doğru iner. Bu yolaklar, postür ve kas tonusunun düzenlenmesinden sorumludur.

İnen motor yolların başlıca üç fonksiyonu vardır:[12]

- Yerçekimine karşı gövdeyi dik tutmayı sağlayan reflekslerin kolaylaşması
- Postural reflekslerin inhibisyonu ve böylece ekstremitelerde istemli fleksiyon hareketinin sağlanması
- Distal ekstremite, yani parmak, hareketlerinin yapılması

Bu görevler arasında son ikisinde kortikal kontrol gerekir. Tablo 1'de başlıca inen yolaklar ve fonksiyonlarını gösterilmektedir.

Tablo 1. İnen motor yolaklar ve fonksiyonları.[a]

Yolak	Fonksiyon
Kortikospinal	Parmakların ince becerileri Motonöron rekruitmanı Postural reflekslerin inhibisyonu
Kortikobulber	Yüz ifadesi, çiğneme, konuşma ve yutmanın kontrolü
Lateral vestibulospinal	Yerçekimine karşı ekstansiyon reflekslerinin kolaylaştırılması
Pontin retikulospinal	Dik postürde postüral reflekslerin kolaylaştırılması
Medüller retikülospinal	Segmental gerilme ve fleksör reflekslerin inhibisyonu
Medial vestibulospinal	Hareket (lokomosyon)
Tektospinal	Baş ve göz hareketlerinin koordinasyonu
Rubrospinal	Üst ekstremitede fleksör hareketlerin kolaylaştırılması

[a]Benarroch EE, Daube JR, Flemming KD, Westmoreland BF. Mayo Clinic Medical Neurosciences. Organized by Neurologic Systems and Levels. Mayo Clinic Press, 2008 kaynağından uyarlanmıştır.[12]

Kortikospinal yolak: Kortikospinal yolak liflerinin yaklaşık %80'i primer motor korteks ve premotor alandan kaynaklanır.[25] Tek bir tarafta yaklaşık 1 milyon lif vardır. Bu liflerin sadece %3-4'ü primer motor korteksteki Betz'in piramidal hücrelerinden kaynaklanır. Motor korteksten aşağıya doğru inen aksonlar, korona radiatada birleşip kapsula internanın arka bacağını oluştururlar. Kapsula internanın içinde de somatotopik organizasyon vardır. kortikospinal lifler arka bacaktan geçerler: önden arkaya doğru kol, bacak, mesane ve rektuma giden lifler yerleşir. Kortikopontin ve kortikobulber lifler biraz daha önde bulunur. Buradan sonra serebral pedünkül aracılığıyla mezensefalona inerler.

Kortikospinal yolak, mezensefalonda okulomotor sinir çekirdeği, nukleus ruber ve substantia nigra ile yakın komşuluk halindedir. Ponsta, kortikopontin lifler sonlanır. Kortikospinal yolak, ponsta altıncı ve yedinci kraniyal sinirler ile yakın komşuluk halindedir. Kortikobulber lifler, kortikospinal yolağa bulbusa (medulla oblongata) kadar eşlik eder. Bulbusun alt kısmında kortikospinal yolağa

ait liflerin yaklaşık %85-90'ı çapraz yapar.[25] Liflerden önemli bir kısmı motonöronlar ile internöronlar aracılığıyla sinaps yapar. Ancak bir kısmı, özellikle ince becerilerden sorumlu distal el kaslarını inerve edenler, aracı nöron kullanmadan motonöronları direk inerve ederler (kortikomotonöron yolak). Ancak paraspinal kaslar, bilateral inervasyon alır. Kortikospinal sistemdeki nörotransmitter glutamattır.

Beyin Sapındaki Motor Kontrol Merkezleri: Retiküler formasyon, beyin sapının merkezinde yer alan ve mezensefalonun rostral kısmından kaudal medullaya uzanan kompleks ağdır. Retiküler oluşum, birbirine geçen akson demetleri arasındaki nöron kümelerinden oluşur; bu nedenle anatomik olarak alt bölümlere ayırmak zordur. Retiküler oluşum içindeki nöronların kardiyovasküler ve solunum kontrolünün ile uyku- uyanıklığın düzenlenmesinin yanı sıra motor reflekslerin yönetimi ve motor kontrolde rolü vardır. Retiküler oluşumdan medulla spinalise inen motor kontrol yollar, vestibüler çekirdeklerin yollarına benzer: Her iki yolak da, aksiyel ve proksimal ekstremite kaslarını koordine eden gri maddenin medial kısımlarında sonlanır.[26]

Burada yerleşen önemli nukleuslardan biri pedunkulopontin nukleustur. Pedinkülopontin tegmental nukleus (PPN), orta beyin ve üst ponsun dorsal tegmentumunda yer alan, nörokimyasal ve işlevsel olarak heterojen bir yapıdır. PPN, kolinerjik, γ-aminobütirik asit (GABA)erjik ve glutamaterjik nöronlar içerir; serebral korteksten doğrudan girdi alır, bazal ganglionlarla karşılıklı olarak bağlantılıdır ve beyinsapı ve medulla spinalisin talamus ve motor alanlarına girdiler sağlar.27 Bu bağlantılar aracılığıyla, PPN hareket ve kas tonusunun kontrolüne katılır.

Beyinsapındaki en kritik bölge, mezensefalik lokomotor bölge (MLR) olarak bilinen PPN yakınındaki bir alandır. MLR, bazal ganglionlar da dahil olmak üzere birkaç ön beyin bölgesinden girdi alır. MLR doğrudan spinal santral patern jeneratör nöronlarına bağlanmaz, ancak pons ve medulladaki çok çeşitli duyusal ve azalan girdiler alan retikülospinal nöronlarda sinaps yapar.

Bunlar dışında beyinsapında ve medulla spinaliste yürüme gibi ritmik işlevleri oluşturan santral patern jeneratör bulunur ki bu konudan yürüme başlığı altında ayrıntılı bahsedileceğinden burada bahsedilmeyecektir.

Klinik Korelasyonlar

Motor nöbetler: John Hughlings Jackson artık kendi adıyla bilinen jacksonian nöbetleri tanımlamıştır. Motor nöbetler genellikle kortekste başparmak, işaret parmağı, ağız bölgesi ve ayak başparmağı alanlarına karşılık gelen yerde başlar çünkü bu alanlar geniş bir yer kaplar. Bu ataklar bir sıra takip ederek yayılır.[12] Lateral premotor korteks veya suplementer motor alandan kaynaklanan nöbetlerde kontralateral el havaya kalkar ve baş ve gözler havaya kalkan ele doğru döner.[12]

Güçsüzlük ve beceri kaybı: Lezyonun dağılımı, lezyonun yeri ile ilişkilidir. Korteksteki geniş bir lezyon, yüzü içerecek şekilde kontralateral üst ve alt ekstremitede güçsüzlük yapabilir (Tablo 2). Ama serebral korteksteki küçük lezyonlar, sadece yüzü etkileyip santral tipte fasiyal parezi ya da üst ya da alt ekstremitede monopleji, daha nadiren sadece hemipleji yapabilir. Kapsula interna veya serebral pedünkül lezyonları kontralateral yüz yarımında santral tipte fasiyal parezi ve kontralateral üst ve alt ekstremitede hemiparezi yapabilir.[28] Güçsüzlük hafif olduğunda parezi, ağır olduğunda pleji adı verilir. Üst ekstremitede ekstansörler, alt ekstremitede fleksörler daha güçsüzdür. Kortikospinal yolak etkilendiğinde özellikle ekstremitenin distal kısmında güçsüzlük ve el beceri kaybı olur (Tablo 2). Çünkü kortikospinal yolak, ince beceriden sorumlu kasları innerve eder. Santral tipte fasyal parezi olduğunda yüzün sadece alt yarısı etkilenir, bunun nedeni kortikobulber liflerin üst yarımı besleyen motonöronları iki yanlı inerve etmesidir. İstemli hareketler kaybolur ancak emosyonel yüz hareketleri korunur.[28]

Kortikospinal yolak, mezensefalonda etkilendiğinde hemiparezi kontralateral tarafta ortaya çıkar. Hemipareziye okulomotor felç ya da Holmes tremoru eşlik edebilir. Okulomotor felç, lezyonun ipsilateralinde olduğundan beyinsapının çapraz sendromlarından biri ortaya çıkar. Bir diğer çapraz sendrom pons lezyonuna bağlı kontralateral hemiparezi ve ipsilateral periferik tipte fasiyal parezi ortaya çıkmasıdır. Burada fasiyal parezi, ponstaki motor nukleusun etkilenimine bağlıdır. Yutma ve konuşma güçlüğü ancak iki yanlı patolojilerde ortaya çıkar. Bunun nedeni, kortikobulber yolların ilgili çekirdekleri iki yanlı beslemesidir.

Nöroloji pratiğinde supratentoriyel bölgede ve beyinsapında kortikospinal yolağı en çok etkileyen etiyolojiler arasında inme yer alır.

Tablo 2. Merkezi kökenli güçsüzlük dağılımları ve eşlik eden bulgular[a]

	Güçsüzlük	Diğer bulgular
Motor korteks	Yüz, kol ya da bacak değişik derecelerde	İhmal, afazi, apraksi, diğer kortikal bulgular, santral tipte fasiyal parezi
Kapsula interna	Yüz, kol ve bacağı eşit derecede etkiler	Aynı alanda duyusal bulgular, santral tipte fasiyal parezi
Bazal ganglia	Güçsüzlük ve koordinasyon bozukluğu	Hareket bozukluğu
Talamus	Bazen	Duyu kaybı
Mezensefalon	Yüz, kol ve bacağı eşit derecede etkiler	İpsilateral KS III parezisi, Holmes tremoru, serebellar ataksi
Pons	Kol ve bacağı eşit derecede etkiler	Periferik tipte fasiyal parezi, yüzde duyu kaybı, işitme kaybı
Bulbus	Kol ve bacağı eşit derecede etkiler	Dilde güçsüzlük

KS, kraniyal sinir
[a]Misulis KE. Hemiplegia and Monoplegia. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Eds. Neurology in clinical practice. Principles of diagnosis and management. 4th edition. Butterworth Heineman, Philadelphia: 2004. p337-350 kaynağından uyarlanmıştır.[28]

Üst motor nöron sendromu: Kortikospinal yolağın tek başına etkilenmesi, özellikle distal kaslarda güçsüzlük, beceri kaybı ve Babinski bulgusuna neden olur. Kortikospinal yolağın kortikoretikulospinal yolak ile birlikte etkilenmesi ise üst motor nöron sendromuna neden olur. Bu tabloda, kortikospinal yolağın etkilenmesi güçsüzlük ve Babinski bulgusundan; kortikoretikulospinal yolağın etkilenmesi ise derin tendon reflekslerinde artış, kas tonusunda

artış ve fleksör reflekslerde serbestleşmeden sorumludur.[12] Üst motor nöron sendromunda görülen kas tonusu artışına spastisite adı verilir. Pasif hareketle klasik görünümüne sustalı çakı belirtisi denir, yani önce direnç olmasına karşın bu direnç sonra kaybolur. Derin tendon refleksleri, üst ekstremitelerde biseps braki, triseps braki ve brakioradyal refleksleri ve alt ekstremitelerde patella ve aşil refleksleridir. Üst motor nöron sendromunda daha canlı elde edilirler. Lezyon ortaya çıktıktan sonra çok erken dönemde reflekslerde azalma ve hipotoni görülebilir, spastisitenin gelişmesi için zaman gereklidir.

Apraksi: Özellikle sol hemisferdeki lateral premotor korteks, suplementer motor alan, posteriyor pariyetal korteksteki lezyonlar güçsüzlüğe neden olmadan beceri gerektiren öğrenilmiş davranışların yapılmasını engelleyebilir. Bu tabloya, apraksi ismi verilir. Böyle bir durumda, hasta obje kullanamaz, taklit edemez ya da pandomim yapamaz.

İlkel refleksler: Prefrontal korteks, lateral premotor korteks ya da suplementer motor alan lezyonlarında emme ya da yakalama refleksi gibi ilkel refleksler ortaya çıkabilir. Emme refleksinde, ağız kenarına dokunulduğunda emme yanıtı; yakalama refleksinde avuç içine dokunulduğunda yakalama yanıtı ortaya çıkar.

Fonksiyonel hemipleji: Somatizasyon bozukluğuna bağlı olarak bazen güçsüzlük ortaya çıkabilir. Böyle durumlarda muayenede tutarsızlıklar olur, tonus ve refleks değişiklikleri gözlenmez. Hoover bulgusu araştırılmalıdır. Hasta yatakta uzanır ve ayaklarını uzatır. Bu sırada, ayaklarından birini havaya kaldırmaya çalışır, hekim elini karşı topuğun altına koyar. Paralizi gerçek ise hekim elinde hastanın eforunu hisseder, fonksiyonel paralizilerde efor olmaz.[28]

Sensorimotor Entegrasyon

Beceri gerektiren hareketler, motor yolakların tek başına değil, duyusal ve motor sistemlerin birlikte çalışmasını, yani dış dünyanın motor programlara tercüme edilmesini gerektirir. Zaman ayarlı birlikte çalışmaları, **sensorimotor entegrasyon (SME)** adını alır ve duyusal ve motor girdiler ilgili merkezlerde birleştirilir. Sensorimotor entegrasyon, hareketi oluşturmak için kişinin vücudu ve dış çevresi hakkındaki girdileri birleştirme sürecidir.[29] Bu süreç, medulla spinalis, talamus, bazal ganglionlar, beyincik, sensorimotor korteks ve posteriyor pariyetal korteks dahil olmak üzere sinir sisteminin çeşitli alanlarında meydana gelir.

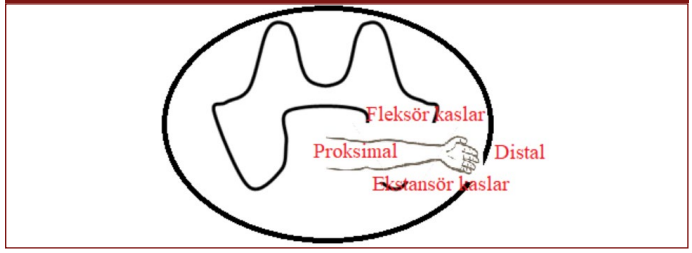
Duyusal bilgi, duyu afferentleri yoluyla medulla spinalis gider ve daha sonra sırasıyla dorsal medial lemniskus ve spinoserebellar yol aracılığıyla korteks, talamus ve serebellumdaki duyu merkezlerine iletilir. Beyincik sürekli olarak somatosensoriyel bilgi alır ve bu duyuları, hareketlerin duyusal sonuçlarını tahmin etmek için beyinsapında bulunan pontin çekirdekler aracılığıyla iletilen motor komutlar ile bütünleştirir.[30] Buna karşılık, talamus yoluyla kortikal alanlara geri bildirim sağlar. Motor korteksin, bazal ganglionlar, posteriyor pariyetal korteks, serebellum ve beyinsapı ile bağlantıları vardır. Bu döngüler tarafından sağlanan bilgiler, son motor komutu şekillendirmek için kullanılır ve çıktı, medulla spinalis gönderilir. Aşağıya inen kortikal bilgi ya doğrudan alt motor nöronlarla ya da spinal internöronlarla sinaps yapar. Motor çıktı, hareket oluşturmak için medulla spinalisin ventral kökünden kaslara gider.

Çeşitli hareket bozukluklarında sensorimotor entegrasyon bozukluğu neden ya da sonuç olarak tespit edilmekle birlikte distoni ile önemli bir ilişki kurulmuştur.

Medulla Spinalis

Nihayetinde hareket kaslar tarafından gerçekleştirilir ve merkezi sinir sisteminden gelen motor komutlar, kaslara iletilmelidir. Bunu medulla spinalis ve periferik sinir sistemi sağlar. Medulla spinaliste, iki farklı organizasyon vardır: inen ve çıkan yolaklar ile segmental organizasyon. Motor yolaklar söz konusu olduğunda, medulla spinaliste 'prima donna', motor nörondur. Alfa motonöron, ön boynuzda; Rexed lamina sistemine göre lamina IX'da yer alır, ekstrafuzal kas liflerini inerve ederler. Gama motonöronlar ise intrafuzal kas liflerini inerve ederler. Alfa motonöron, medullar spinalisteki en büyük nöron tipidir, miyelinli lifleri medulla spinalisi ön kökten terk eder.[31] Eksitatuvar ver inhibitör internöronlar ile yoğun bir dentritik ağ ile bağlıdır. Ayrıca el becerisinden sorumlu distal kasları inerve eden motor nöronlar kortikospinal yol ile direkt sinaps yapar. Fleksör kasları innerve eden motor nöronlar, ekstansör kasları innerve eden motor nöronlara kıyasla posteriyor yerleşimlidir (fleksör-ekstansör kuralı). Distal kasları innerve eden motor nöronlar (örneğin el kasları) proksimal kasları innerve eden motor nöronların (örneğin gövde kasları) lateralinde bulunur (proksimal-distal kuralı, Şekil 3).

Şekil 3. Motor nöronların ön boynuzda yerleşimi



Alfa motonöron ve onun tarafından inerve edilen kas lifleri **motor ünite** adını alır.[31] Her motor ünitenin kas lifleri benzer kasılma özelliklerine ve metabolik profile sahiptir.[31] Motor nöronların havuzlar halinde düzenlenmesi ve motor nöronların özelliklerinin kas liflerinin kasılma ve metabolik özellikleriyle eşleşme şekli, hassas miktarlarda kuvvetle yumuşak hareketler üretilmesini kontrol edilmesini sağlar.

Çoğu hareket yapılırken, kas maksimum gücünde kasılmaz ve havuzdaki o kası innerve eden motor nöronun yalnızca bir kısmının ateşlenmesi yeterlidir. Çoğu hareket için motor üniteler, ilk olarak Henneman[32] tarafından motor nöronun "büyüklüğüne" dayalı olarak tanımlanan prensibe uygun sırayla kasılır. Boyut ilkesine göre, en küçük miktarda kuvvet üreten motor üniteler ilk harekete geçenlerdir ve daha büyük kuvvetler üreten motor üniteler, kas kademeli olarak daha güçlü kasılmalar yaptıkça kademeli olarak devreye alınacaktır. Motor ünite tiplerinin anatomik ve fizyolojik özelliklerinin çoğu, büyüklük ölçüleriyle ilişkilidir.[31]

Daha güçlü kasılma, yalnızca ek motor ünitelerin devreye alınmasıyla değil, aynı zamanda aktif olarak ateşlenen motor ünitelerin ateşleme hızlarını artırarak da üretilir. İstenen kuvvet profilini sürdürmek için motor ünitelerin devreye alınması ve ateşleme hızının

modülasyonunun göreceli kullanımı, kas ve kuvvet düzeyine göre değişir. Küçük el kasları gibi bazı kaslarda, birkaç motor ünite düşük kuvvet seviyelerinde aynı anda ateşlemeye başlar ve kuvvet dereceleri, ateşleme hızları modüle ederek kontrol edilir. Diğer kaslarda, motor ünitelerin devreye alınması ve ateşleme hızının modülasyonu, kasın çalışma gücü aralığı boyunca daha dengeli bir şekilde birlikte gerçekleşir.[31] Alfa motonörona ait bazı özellikler Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Alfa motonöronun boyuta bağlı özellikleri[a]

Boyut arttıkça artan özellikler	Boyut arttıkça azalan özellikler
Soma ve akson çapı	Fatik karşısındaki direnç
İleti hızı	IA EPSP amplitüdü
Rheobaz	Zaman sabiti
Kas lifi çapı	Hiperpolarizasyon sonrası süre
Maksimum güç	Kasılma süresi Gevşeme süresi

[a]Mentis GZ. Chapter 28- The Spinal and Peripheral Motor System. Fundamental Neuroscience (Fourth Edition). Eds Squire LR, Berg D, Bloom FE, Du Lac S, Ghosh A, Spitzer NC. Elsevier: Oxford; 2013. p, 613-630 kaynağından uyarlanmıştır.[31]

Alfa motonöron üzerinde segmental ve suprasegmental kontrol vardır. Motonöronlar, farklı motor programların veya refleks merkezlerin internöronları tarafından ve ön beyin ve beyinsapından inen yollar tarafından kontrol edilir. Segmental kontrol hareketin düzenlenmesini ve spinal reflekslerin ortaya çıkmasını sağlar.

Motor kontrolüne duyusal katkı birçok farklı bağlamda çok önemlidir. Duyusal kontrol yetersiz kalırsa, çoğu durumda motor performansı düşecektir. Deri ve kas reseptörleri, eklem pozisyon reseptörleri ile vestibüler reseptörler ve görme, vücut pozisyonunun dinamik ve statik kontrolüne katkıda bulunur.

Kaslar, medulla spinalise ve beyne geri bildirim sağlayan iki tür özel duyusal reseptör içerir. Kas iğcikleri, kas gerginliğini veya uzunluğunu algılar ve Golgi tendon organları kas üzerindeki yükü algılar.[31]

Kas iğciklerinin, duyusal innervasyonu grup Ia lifi ve grup II afferent tarafından sağlanır. Grup Ia afferentleri, tendona vurulması veya vibrasyon gibi hızlı gerilmelere ve grup II afferentleri, uzun süreli gerilmeye duyarlıdır. İntrafusal kas lifleri, γ-motor nöronlar ve β-motor nöronlar tarafından innerve edilir. İntrafusal liflerin motor innervasyonu, bir kas kasıldığında ve kısaldığında kas uzunluğundaki değişiklikleri kompanse etmek için iğciğin gerilimini ayarlar.[31]

Golgi tendon organları, kas ve tendonun birleştiği yerde bulunur ve bir yüke karşı kas kasıldığında oluşan kuvvetlere duyarlıdır. Aksonlarına Ib afferentleri denir. Ia afferentleri gibi, hızlı iletim hızlarına sahip büyük miyelinli aksonlardır. İğlerin aksine, Golgi tendon organlarının motor innervasyonu yoktur.[31]

Kaslar, grup III ve IV afferentler tarafından da innerve edilir. Bu küçük çaplı ve miyelinsiz afferentler, yorucu egzersiz sırasında salınan asidik maddeler gibi hücre dışı maddelere duyarlıdır.

Spinal İnternöron Ağları

Spinal internöronlar, medulla spinaliste hücre gövdesi ve başka bir spinal nöron üzerinde sinaps yapan bir aksonu olan nöronlardır. Spinal internöronların motor kontrol için üç önemli işlevi vardır:

i. nmotor çıktıyı modüle edebilen çevreden gelen duyusal girdileri iletirler,
ii. inen yolaklar aracılığıyla beyinden gelen sinyalleri iletir ve çıktıyı modüle ederler ve
iii. belli bir paterne sahip ritmik aktivite üreten ağlar oluştururlar.

Bazı internöronlar, birden fazla rol üstlenebilir. Tarihsel olarak, internöronlar aksonal projeksiyonları, somalarının yeri, nörotransmitterleri veya aracılık ettikleri fizyolojik bir etki veya refleks ile tanımlanır ve adlandırılırdı. Daha sonra, nöron popülasyonları, hareketler sırasındaki aktivite paternleriyle tanımlandı. Son zamanlarda, moleküler belirteçler, çeşitli internöron ve motor nöron sınıflarını tanımlamak için kullanılmıştır. V0, V1, V2 ve V3 olarak adlandırılan dört farklı internöron popülasyonu, gen ekspresyonunu düzenleyen proteinler olan transkripsiyon faktörlerinin gelişimsel ekspresyon paternleri ile ventral medulla spinaliste tanımlanmıştır.[33-35]

Hareket sırasında uzuvlar arasındaki aktiviteyi internöronlar koordine eder.

Spinal refleksler:

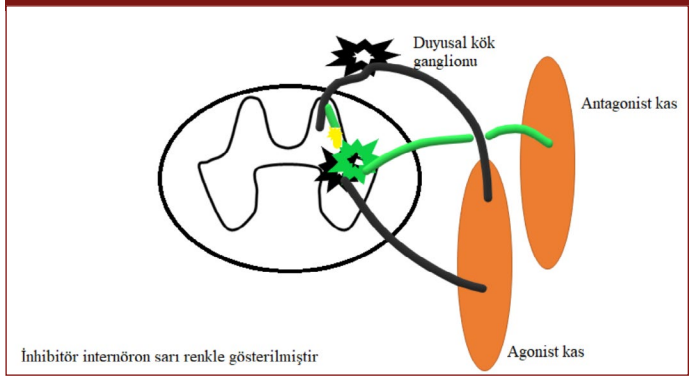
i. Miyotatik (germe) refleks: Kasa beklenmedik bir ağırlık yüklendiğinde artan ağırlık ilgili kası gerer, bu da kas iğciğinin Ia afferentlerinin aktivasyonu ile sonuçlanır. Ia afferentlerinin hücre gövdeleri medulla spinalisin dorsal kök ganglionlarında bulunur, medulla spinaliste projeksiyonlar gönderir ve aynı kası innerve eden alfa motor nöronlar üzerinde doğrudan sinapslar yapar. Böylece, Ia afferentinin aktivasyonu, kasın kasılmasına neden olan alfa motor nöronun monosinaptik aktivasyonuna neden olur. Sonuç olarak, kasın gerilmesi izometrik kasılmaya neden olur (Şekil 3). Bu kasılma glutamat salınımı sayesinde olur.

Miyotatik refleksin önemli bir rolü postürün korunmasıdır. Kişi dik durur ve sola doğru sallanmaya başlarsa, bacaklardaki ve gövdedeki kaslar gerilir, bu da sallanmaya karşı koymak için miyotatik refleksi harekete geçirir. Bu şekilde, motor sisteminin daha yüksek seviyeleri basit bir komut gönderebilir ("mevcut duruşu koru") ve ardından uygulanmasına dahil olmaz. Hiyerarşinin alt seviyeleri, komutu, miyotatik refleks gibi mekanizmalarla uygular ve üst seviyeleri, sonraki hareket dizisini planlama gibi diğer görevleri yerine getirmek için serbest bırakır.[31]

Miyotatik refleks, klinikte önemlidir ve derin tendon refleksi olarak da adlandırılır.

ii. Resiprokal inhibisyon: Çoğu eklem, senkronize çalışması gereken iki karşıt kas grubu, agonist ve antagonist tarafından kontrol edilir. Bu nedenle, bir kas iğciği gerildiğinde önce germe refleksi ortaya çıkar ve takiben antagonistin, çalışmasını önlemek için inhibe edilmesi gerekir. Bu inhibisyon, medulla spinalisteki inhibitör bir internöron tarafından gerçekleştirilir. Kas iğciğinin Ia afferenti medulla spinaliste çatallanır ve agonist kasın kasılmasını sağlarken diğer dal, Ia inhibitör internöronunu innerve eder, bu da karşı kasa sinaps yapan alfa motor nöronu innerve eder.[31] İnternöron inhibitör olduğundan, antagonist alfa motor nöronun ateşlenmesini engeller, böylece antagonist kasın kasılmasını azaltır (Şekil 4).

Şekil 4. Germe refleksi ve resiprokal inhibisyonun şematik gösterilmesi



Renshaw inhibisyonu: Motor nöronların tekrarlayan kollateralleri, ***Renshaw hücreleri*** olarak adlandırılan ventral boynuzdaki bir ***inhibitör internöron*** popülasyonu üzerinde sinaps yapar.[36] Renshaw hücreleri, nörotransmitter olarak glisin veya GABA kullanır. Renshaw hücreleri, homonim motor nöronları ve bitişik segmetteki sinerjist motor nöronları inhibe eder.

Fleksör refleksler: Çok çeşitli duyusal uyaranlar, ekstremitenin refleks fleksiyonunu uyandırabilir. Fleksör reflekslerinin çeşitli rolleri olabilir:

i. koruyucu işlev, uzuvları potansiyel olarak zararlı uyaranlardan refleks olarak geri çekerler ve

ii. koordine bir şekilde çok eklemli fleksör hareketleri gerektiren hareketlerde kullanılabilirler.

Fleksör refleksleri, grup II ve III kas afferentleri, eklem afferentleri ve yüksek ve düşük eşikli kutanöz afferentler ortaya çıkarabilir. Bu afferentler ortak bir etki ortaya çıkardıkları için bazen "fleksör refleks afferentleri" (FRA'lar) olarak adlandırılırlar. Duyusal uyaran tarafından harekete geçirilen kaslar, kısa ve uzun latanslı yanıtlar ile cevap oluşturur. Bu kasılma bileşenlerinin farklı internöron devreleri tarafından üretildiği düşünülmektedir.[31]

Klinik Korelasyonlar

Alt motor nöron sendromu: Ön boynuz hücresi (bir diğer deyişle motonöron gövdesi), akson ya da kas lifinin etkilenmesi ile ortaya çıkan tabloya verilen isimdir. Güçsüzlük, atrofi, refleks kaybı ve tonus kaybı ortaya çıkar (Tablo 4). Atrofi, kas kitlesinde küçülme olarak tanımlanır. Nörojenik atrofide güçsüzlük ve ağır düzeyde atrofi vardır, kullanmama atrofisinde ise güçsüzlük yoktur, atrofi hafiftir. Kullanmama atrofisi nöromüsküler hastalıklarda ortaya çıkmaz. Motor nöronların kaybından sonra özellikle derin tendon refleksleri kaybolur veya azalır ve hipotoni gelişir (flask ya da gevşek paralizi). Motor ünitenin spontan deşarjlarına ise fasikülasyon adı verilir. Fasikülasyon genellikle cilt altında seğirmeler şeklinde izlenir.

Nöroloji pratiğinde motonöronları etkileyen en önemli hastalıklar motor nöron hastalıklarıdır. Bu hastalıklar arasında erişkinde en sık amyotrofik lateral skleroz yer alır. Bu hastalıkta, serebral korteks, beyinsapı ve medulla spinalisteki motonöronlar, dejenerasyon ve apoptoz ile kaybedilir. Motonöronun kaybından sonra güçsüzlük, atrofi ve fasikülasyon görülür. Serebral korteksteki motonöronların kaybına bağlı Babinski bulgusu ve derin tendon reflekslerinde artış da eşlik eder. Başlangıç bazen ekstremitede güçsüzlük ile, bazen yutma ve konuşma zorluğu ile olabilir.

Tablo 4. Üst ve alt motor nöron sendromları arasındaki farklar

	Üst motor nöron sendromu	**Alt motor nöron sendromu**
Güçsüzlük	Evet (lokalizasyona göre farklı dağılımda)	Evet (lokalizasyona göre farklı dağılımda)
Atrofi	Hayır (uzun süreli olduğunda kullanmamaya bağlı hafif)	Evet
Fasikülasyon	Hayır	Evet
Kas tonusu	Artar (spastisite)	Azalır
Derin tendon refleksleri	Artar (klonus)	Azalır
Babinski bulgusu	Evet	Hayır

Periferik Sinir

Periferik sinirler, medulla spinalis ile vücudun geri kalanı arasında iletişim kurmaya yarayan motor, duyusal ve postganglionik otonom sinir liflerinden oluşur. Ön boynuzdan çıkan motor aksonlar önce ventral kökü oluştururlar; bunlar, spinal foramenden geçerken duyusal lifleri içeren dorsal kök ile birleşir ve spinal sinirler oluşur. Spinal sinirler, daha sonra vücudun farklı bölgelerini besleyen pleksuslara ve periferik sinirlere katkıda bulunan dorsal ve ventral dallara ayrılır.

Motor aksonların hücre gövdeleri merkezi sinir sistemi içinde bulunur. Akson, somanın akson tepesi ('axon hillock') adı verilen bir bölgesinden başlar ve periferik bir uzantı olarak distale doğru uzanır. Her aksonun, aksoplazmayı çevreleyen ve aksonun tüm uzunluğu ve hücre gövdesi boyunca uzanan, aksolemma adı verilen ince bir dış tabakası vardır.[37] Aksoplazma, maddelerin hücre gövdesinden distal sinir terminallerine taşınması için bir kanal görevi görür ve bunun tersi de geçerlidir. Aksonun içinde, mitokondri, endoplazmik retikulum, lizozomlar, veziküller, mikrotübüller ve nörofilamentler dahil olmak üzere işlevini destekleyen birçok yapı vardır.

Motor aksonlar miyelinli, kalın liflerdir. Motor aksonlarda, sinir lifleri Schwann hücreleriyle birlikte oluşturulur. Miyelin kılıfı, tek bir aksonu çevreleyen ve çevresini saran, onu bir miyelin kılıfı oluşturmak üzere çok sayıda kompakt plazma zarı tabakasıyla kaplayan bir dizi bitişik Schwann hücresinden oluşur. Schwann hücreleri ve miyelin tarafından kaplanan akson segmentleri internodlar olarak adlandırılırken, Schwann hücreleri arasındaki küçük akson bölümlerine Ranvier düğümleri denir. Miyelinsiz sinir lifleri, miyelin oluşum olmadan tek bir Schwann hücresi tabakasıyla çevrelenmiş akson içerir. Schwann hücreleri aksonların etrafına sarılır ve aksolemma boyunca uzanır.[37] Hem miyelinli hem de miyelinsiz sinir liflerinde, Schwann hücreleri ile ilişkili bir bazal lamina vardır. Miyelinli sinir lifleri miyelinsiz sinir liflerinden daha büyük olma eğilimindedir.

Her bir sinir lifini ise endonöryum çevreler. Sinir lifleri birleşip,

fasikül gruplarını oluşturur. Bir sinir içindeki fasiküller, proksimal bölgelerde sayıca daha büyük ve daha az, distalde ise daha küçük ve daha fazladır. Fasiküller, perinöryum adı verilen nispeten ince fakat yoğun bir bağ dokusu kılıfı ile çevrelenir. Perinöryumda iç bölge tipik olarak perilemma adı verilen, kan-sinir bariyerine katkıda bulunan birbirine sıkı şekilde bağlı perinöral hücrelerden oluşan tek bir katmandan oluşurken, ara ve dış bölgeler birden çok hücre katmanından oluşur.

Fasiküllerin tamamını epinöryum çevreler.

Motor nörondan periferik sinir boyunca iletim elektrikseldir. Nodlar boyunca saltatuvar iletim, iletimin hızlı olmasını sağlar.

Geçici Na + kanalları (Nat), uyarılabilirliğe ve dinlenme membran potansiyeline katkıda bulunan kalıcı Na + kanalları (Nap) ve yavaş K + kanalları (Ks) ile Ranvier düğümünde kümelenmiştir. Hızlı K + kanalları (Kf) juxtaparanode'da en yüksek yoğunlukta bulunur ve bir aksiyon potansiyelini takiben nodun yeniden uyarılmasını sınırlar. Internodal iletim, voltajdan bağımsız "sızıntı" iletimi (Lk) ve hiperpolarizasyonla aktive olan katyon iletimini (IH) içerir.[38]

Nöromüsküler Bileşke

Motor nörondan periferik sinir boyunca elektriksel olan iletim nöromüsküler bileşke aracılığıyla kasa kimyasal yolla iletilir. Burada asetilkolin kullanılır.

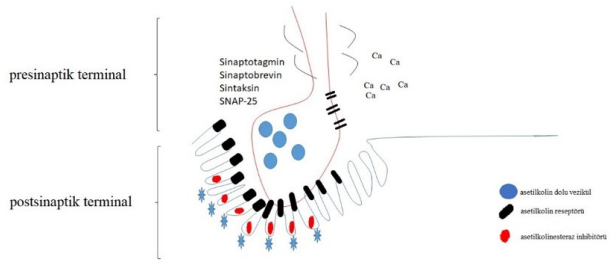
Miyelinli bir motor nöron, hedef kasa ulaştığında, miyelin kılıfı kaybolur ve 100-200 sinir ucuna ayrılır. Bu sinir uçlarına sinir terminali adı verilir ***(presinaptik terminal, Şekil 5).*** Sinir terminal zarı, aktif bölgeler olarak adlandırılan zar kalınlaşma alanlarına sahiptir. Aktif bölgelerde, SNAP protein ailesi (sintaksinler ve sinaptozomla ilişkili protein 25) ve voltaj kapılı kalsiyum kanalları vardır. Sinir terminal zarında potasyum kanalları ve mitokondri, endoplazmik retikulum ve sinaptik veziküller bulunur. Her sinaptik vezikül, yaklaşık 5000-10000 asetilkolin molekülü depolar. Sinaptik veziküllerin zarında sinaptotagmin ve sinaptobrevin proteinleri bulunur. Bu proteinler, sinaptik veziküllerin füzyonu için gereklidir. Sinir terminaline bir aksiyon potansiyeli geldiğinde kalsiyum kanalları açılır ve içeri kalsiyum akımına neden olur. Sinir terminali içindeki artan kalsiyum, aktif bölgelerde sinaptik veziküllerin kenetlenmesine ve asetilkolinin sinaptik veziküllerden sinaptik aralığa ekzositozuna yol açan bir dizi olaya neden olur.[39]

Sinir terminali ile kasın hücre zarı arasındaki boşluğa sinaptik kavşak denir. Presinaptik nörotransmitterlerin, asetilkolinin salındığı yerdir. Bu bölge, salınan asetilkolinin yıkılmasından sorumlu olan asetilkolinesteraz enzimini içerir, böylece asetilkolinin postsinaptik reseptörler üzerindeki etkisi uzun sürmez.

Motor son plak, nöromüsküler bileşkenin postsinaptik kısmını oluşturur. Bu bölümde, kas hücresinin zarının (sarkolemma) kalınlaşıp katlanır ve kıvrımlar oluşturur (Şekil 5). Terminal sinir uçları, motor son plağa girmez. Kavşak kıvrımlarının tepe kısmında nikotinik asetilkolin reseptörleri yoğunlaşmıştır. Bu reseptörler, asetilkolin kapılı iyon kanallarıdır. asetilkolinin bu reseptörlere bağlanması, hücre dışı sıvıdan kas zarına sodyum iyonlarının akışına izin veren kanalları açar. Bu, terminal plak potansiyeli yaratır ve aksiyon potansiyeli oluşturulup kas zarına iletir.[40,41]

Asetilkolin reseptörü aslında bir kompleks oluşturur. Yakınında hücre zarında stabilizasyonunu sağlayan Lgrp5, Lrp4, Musk, Fgf18, Fgfrs, ErbBs proteinleri yer alır.

Şekil 5. Nöromüsküler kavşağın temsili gösterimi.



Klinik korelasyonlar: Nöromüsküler iletimin güvenlik faktörünü azaltan genetik veya edinilmiş hastalıklara, miyastenik bozukluklar denir. Miyastenik bozukluklar, kasın yorulması ile ortaya çıkan ya da düzelen zayıflığa neden olur. En yaygın olanı, nöromüsküler kavşakta asetilkolin reseptörlerine bağlanan antikorların neden olduğu, edinilmiş otoimmün bozukluk olan myastenia gravistir. Antikorlar, asetilkolinin reseptöre bağlanmasını engeller ve sonrasında kavşaktaki kıvrımların kaybına yol açar.[31] Azalan asetilkolin reseptörleri, bir kas lifi aksiyon potansiyelini tetiklemede aralıklı olarak başarısız olan daha küçük terminal plak potansiyeli üretir. Başka bir otoimmün miyastenik bozukluk olan Lambert-Eaton miyastenik sendromu, presinaptik voltaj kapılı kalsiyum kanallarına bağlanan antikorlardan kaynaklanır. Nöromüsküler kavşakta daha az asetilkolin salınır ve aksiyon potansiyellerini tetikleyemeyen küçük terminal plak potansiyeli üretir.[31]

Hastalarda başlıca semptom güçsüzlüktür. Dalgalanma gösterir. Myastenia graviste izole güçsüzlük olurken botulizm ve Lambert-Eaton sendromunda otonom ganglionlar da etkilendiği için otonom semptomlar eşlik edebilir.

Kas

İskelet kası veya istemli kas, tendonlarla kemiğe tutunur ve iskelet hareketlerini oluşturur. İskelet kası hücreleri, çok çekirdeklidir, bu çekirdekler periferik olarak yerleştirmiştir. Işık mikroskobu altında uzunlamasına çizgili görünüm nedeniyle iskelet kası 'çizgili' olarak adlandırılır. İskelet kasının işlevleri:[42]

- Vücudu desteklemek
- Kemik hareketine yardımcı olmak
- Vücut boyunca sabit bir sıcaklığın korunmasına yardımcı olmak
- Kasılmalar yoluyla kardiyovasküler ve lenfatik damarların hareketine yardımcı olmak
- İç organların korunması ve eklem stabilitesine katkıda bulunmak

İskelet kası çizgilidir, sarkomer içerikleri ve oldukça düzenli demetler oluşturmuş olmaları nedeniyle bu görünüm vardır.

Farklı kaslardaki kas lifleri, farklı taleplere cevap verir: i. uzun mesafe koşularında olduğu gibi sürekli bir çaba (yavaş motor üniteler) veya ii. ağır bir nesneyi kaldırma gibi hızlı patlayıcı hareketler [hızlı motor üniteler]. Bu nedenle, iskelet kası başlıca iki tipe ayrılır:[42]

i. Tip I, yavaş oksidatif, kas, kılcal damarlar yoğundur ve kas doku-

suna karakteristik kırmızı rengini veren mitokondri ve miyoglobin açısından zengindir. Daha fazla oksijen taşıyabilir ve aerobik aktiviteyi sürdürebilir.

ii. Tip II, hızlı seğirme, kasın, artan kasılma hızı sırasına göre üç ana türü vardır:

a. Yavaş kas gibi aerobik, mitokondri ve kılcal damarlardan zengin ve kırmızı görünen Tip IIa.

b. Mitokondri ve miyoglobinde daha az yoğun olan Tip IIx (tip IId olarak da bilinir). Bu, insanlarda en hızlı kas türüdür. Oksidatif kastan daha hızlı ve daha büyük bir kuvvetle kasılabilir, ancak kas kasılması ağrılı hale gelmeden önce yalnızca kısa, anaerobik aktivite patlamalarını sürdürebilir (genellikle laktik asit birikmesine bağlanır).

c. Anaerobik, glikolitik, mitokondri ve miyoglobinde daha az yoğun olan "beyaz" kas olan Tip IIb.

İskelet kası kasılırken;[42]

- asetilkolin son plaktaki nikotinik reseptörlere bağlanarak sodyum ve potasyum için kanallar açar. Sodyum içeri girer ve potasyum dışarı çıkar. Bununla birlikte, sodyum daha geçirgen olduğundan, sarkolemma pozitif olarak yüklenir ve aksiyon potansiyelini tetiklenir.
- Kas lifi üzerindeki aksiyon potansiyeli sarkoplazmik retikulumun kalsiyum iyonları salmasına neden olur.
- Kalsiyum, miyofibrillerin ince filamentlerinde bulunan troponine bağlanır.
- Normalde tropomiyosin, çapraz köprü için bağlanma bölgelerini fiziksel olarak engeller; Kalsiyum troponine bağlandığında, troponin, tropomiyozini hareket ettirir ve bağlanma yerlerinin blokajını kaldırır.
- Yeni ortaya çıkarılan bağlanma bölgeleri ile çapraz bağlantılar oluşur ve ATP ile bağlanır
- Aktin-miyozin bağı kırılır. Aktin ve miyozin filamentleri birbiri üstünde kayar, H bölgesi küçülür ve kas kısalır. Böylece kas tamamen kasıldığında, H bölgesi artık görünmez. Aktin ve miyozin filamentlerinin uzunlukları değişmez, bunun yerine birbiri üzerinde kayar.
- Sarkoplazmada Ca++ olduğu sürece kas kasılması devam eder.

Enerjinin sadece %20'si kas kasılmasına dönüşür. Enerjinin geri kalanı ısıdır. Kas kasılması yavaşsa veya hareketsizse, enerji ısı olarak kaybedilir. Kas kasılması hızlıysa, sürtünmeyi yenmek için enerji kullanılır.

İzometrik kasılma- kas kasılma sırasında kısalmaz ve miyofibrillerin kaymasını gerektirmez ancak kaslar serttir.

İzotonik kasılma- Kas lifleri kısalır. Kas tarafından daha fazla enerji kullanılır ve kasılma izometrik kasılmadan daha uzun sürer.

Klinik korelasyonlar

Kas hastalıklarının başlıca semptomu güçsüzlüktür. Genellikle izole güçsüZlük olur. Dağılım myopatinin tipine göre farklılık gösterebilir. Altta yatan nedene bağlı olmak üzere ağrı, eklem hareketlerinde kısıtlılık, renk değişikliği, şişlik, hassasiyet, kas spazmları ve sertlik eşlik edebilir. İdrar renginde değişiklik rabdomiyolizi akla getirir.

Uzun süreli myopatilerde atrofi gelişebilir, bazı myopatilere miyotoni ismi verilen kas gevşeyememesi ve bazı durumlarda kardiyak kas hastalıkları eşlik eder.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Tinbergen, N. *The Study of Instinct*. New York, NY: Oxford University Press; 1951.
2. Shumway-Cook A, Woollacott MH. Motor Control: *Translating Research into Clinical Practice*. Fifth, North. American edition. Philadelphia: LWW; 2016.
3. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ, editors. *Principles of Neural Science*. 5th edition. New York: McGraw-Hill Education; 2012.
4. Lemon R. *Recent advances in our understanding of the primate corticospinal system*. F1000Res. 2019 Mar 11;8:F1000 Faculty Rev-274. **[Crossref]**
5. Lemon RN. The Cortical "Upper Motoneuron" in Health and Disease. *Brain Sci*. 2021;11(5):619. **[Crossref]**
6. Lemon RN. Descending pathways in motor control. *Annu Rev Neurosci*. 2008;31:195-218. **[Crossref]**
7. Jackson A, Lemon RN. Motor control: forcing neurons to change. *Curr Biol*. 2001;11(17):R708-9. **[Crossref]**
8. Li CS, Padoa-Schioppa C, Bizzi E. Neuronal correlates of motor performance and motor learning in the primary motor cortex of monkeys adapting to an external force field. *Neuron*. 2001;30(2):593-607. **[Crossref]**
9. Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG. Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*. 1995;377(6545):155-158. **[Crossref]**
10. Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M. Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science*. 1994;263(5151):1287-1289. **[Crossref]**
11. Sira CS, Mateer CA. Frontal lobes. In: Aminoff MJ, Daroff RB, editors. *Encyclopedia of the Neurological Sciences*. 2nd ed. Oxford, United Kingdom: Academic Press; 2014:358-365 **[Crossref]**
12. Benarroch EE, Daube JR, Flemming KD, Westmoreland BF. Mayo Clinic Medical Neurosciences. *Organized by Neurologic Systems and Levels*. Mayo Clinic Press, 2008. **[Crossref]**
13. Ball T, Schreiber A, Feige B, Wagner M, Lücking CH, Kristeva-Feige R. The role of higher-order motor areas in voluntary movement as revealed by high-resolution EEG and fMRI. *Neuroimage*. 1999;10(6):682-694. **[Crossref]**
14. Cunnington R, Windischberger C, Deecke L, Moser E. The preparation and readiness for voluntary movement: a high-field event-related fMRI study of the Bereitschafts-BOLD response. *Neuroimage*. 2003;20(1):404-412. **[Crossref]**
15. Singh J, Knight RT. Frontal lobe contribution to voluntary movements in humans. *Brain Res*. 1990;531(1-2):45-54. **[Crossref]**
16. Kornhuber HH, Deecke L. Hirnpotentialaenderungen Bei Willkuerbewegungen Und Passiven Bewegungen Des Menschen: Bereits-

chaftspotentıal Und Reafferente Potentiale [Changes In The Braın Potentıal In Voluntary Movements And Passive Movements In Man: Readiness Potential And Reafferent Potentials]. *Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere*. 1965 May 10;284:1-17. **[Crossref]**
17. Kristeva R, Keller E, Deecke L, Kornhuber HH. Cerebral potentials preceding unilateral and simultaneous bilateral finger movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1979;47(2):229-238. **[Crossref]**
18. Deecke L, Grözinger B, Kornhuber HH. Voluntary finger movement in man: cerebral potentials and theory. *Biol Cybern*. 1976;23(2):99-119. **[Crossref]**
19. Shibasaki, H., and Hallett, M. (2006). What is the Bereitschaftspotential? *Clin. Neurophysiol*. 117, 2341-2356. **[Crossref]**
20. Armstrong S, Sale MV, Cunnington R. Neural Oscillations and the Initiation of Voluntary Movement. *Front Psychol*. 2018;9:2509. **[Crossref]**
21. Libet B, Gleason CA, Wright EW, Pearl DK. Time of conscious intention to act in relation to onset of cerebral activity (readiness-potential). The unconscious initiation of a freely voluntary act. *Brain*. 1983;106 (Pt 3):623-642. **[Crossref]**
22. di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G. Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp Brain Res*. 1992;91(1):176-180. **[Crossref]**
23. Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L. Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1996;3(2):131-141. **[Crossref]**
24. Kilner JM, Lemon RN. What we know currently about mirror neurons. *Curr Biol*. 2013;23(23):R1057-62. **[Crossref]**
25. The Primary Motor Cortex: Upper Motor Neurons That Initiate Complex Voluntary Movements. Eds: Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO, Mark S. *Neuroscience,* 2nd edition Williams.Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001
26. *Motor Control Centers in the Brainstem: Upper Motor Neurons That Maintain Balance and Posture*. Eds: Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO, Mark S. Neuroscience, 2nd edition Williams.Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001.
27. Benarroch EE. Pedunculopontine nucleus: functional organization and clinical implications. *Neurology*. 2013;80(12):1148-1155. **[Crossref]**
28. Misulis KE. Hemiplegia and Monoplegia. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Eds. *Neurology in clinical practice*. Principles of diagnosis and management. 4th edition. Butterworth Heineman, Philadelphia: 2004. p337-350
29. Wolpert DM, Goodbody SJ, Husain M. Maintaining internal representations: the role of the human superior parietal lobe. *Nat Neurosci*. 1998;1(6):529-533. **[Crossref]**
30. Asan AS, McIntosh JR, Carmel JB. Targeting Sensory and Motor Integration for Recovery of Movement After CNS Injury. *Front Neurosci*. 2022;15:791824. **[Crossref]**
31. Mentis GZ. Chapter 28- The Spinal and Peripheral Motor System. *Fundamental Neuroscience* (Fourth Edition). Eds Squire LR, Berg D, Bloom FE, Du Lac S, Ghosh A, Spitzer NC. Elsevier: Oxford; 2013. p, 613-630. **[Crossref]**
32. Henneman E. Relation between size of neurons and their susceptibility to discharge. *Science*. 1957;126(3287):1345-1347. **[Crossref]**
33. Jessell TM. Neuronal specification in the spinal cord: inductive signals and transcriptional codes. *Nat Rev Genet*. 2000;1(1):20-29. **[Crossref]**
34. Goulding M, Pfaff SL. Development of circuits that generate simple rhythmic behaviors in vertebrates. *Curr Opin Neurobiol*. 2005;15(1):14-20. **[Crossref]**
35. Grillner S, Jessell TM. Measured motion: searching for simplicity in spinal locomotor networks. *Curr Opin Neurobiol*. 2009;19(6):572-586. **[Crossref]**
36. RENSHAW B. Central effects of centripetal impulses in axons of spinal ventral roots. *J Neurophysiol*. 1946;9:191-204. **[Crossref]**
37. King R. Microscopic anatomy: normal structure. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:7-27. **[Crossref]**
38. Huynh W, Kiernan MC. Peripheral nerve axonal excitability studies: expanding the neurophysiologist's armamentarium. *Cerebellum Ataxias*. 20153;2:4. **[Crossref]**
39. Jimsheleishvili S, Marwaha K, Sherman Al. Physiology, *Neuromuscular Transmission*. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 10, 2021.
40. Hirsch NP. Neuromuscular junction in health and disease. *Br J Anaesth*. 2007;99(1):132-138 **[Crossref]**
41. Slater CR. The Structure of Human Neuromuscular Junctions: Some Unanswered Molecular Questions. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10): 2183. **[Crossref]**
42. Rachel E. Noto; Logan Leavitt; Mary Ann Edens. *Physiology, Muscle*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

BÖLÜM 3.2
SEREBELLUM VE BAZAL GANGLİYONLAR

Güneş KIZILTAN

DOI: 10.5152/83032

Serebellum ve Bazal Gangliyonlar

Cerebellum and Basal Ganglia

BÖLÜM HAKKINDA

Günlük yaşamda niyetlenme aşaması sonrasında gerçekleştirdiğimiz hareketleri üzerinde düşünmeden yaparız. İstemli ve otomatik hareketler üst ve alt motor nöron sistemlerin oluşturduğu kas kasılmaları aracılığıyla oluşur. Ancak bu hareketlerin doğru ve akıcı olabilmesi için hareketin kontrolünü sağlayan yapılar ile vestibüler ve propriyoseptif sistemi de içeren duyu sistemlerinin ve bu sistemler arasında integrasyonu sağlayan beyin ve beyin sapı yapılarının işlevlerinin salim olması gerekir. Bunlar arasında serebellum ve bazal gangliyonlar hareketin kontrolünde öne çıkan yapılardır. Bu yapıların beyin sapı ve medülla spinalisteki hareketle ilişkili yapılar üzerinde sonlanan uzantıları yoktur. Her iki yapı da etkisini hareket ile ilgili beyin korteksinin ve beyin sapı yapılarının işlevini modüle ederek oluşturur. Serebellumun işlev bozukluğunda göz hareketleri, konuşma, denge, postür ve ekstremite hareketlerinin koordinasyonu ile tonus bozulur. Bazal ganliyonların işlev bozukluğunda ise hipokinetik ve hiperkinetik hareket bozuklukları ortaya çıkar. Hipokinetik hareket bozuklukları istemli ve otomatik hareketlerin fakirleşmesi ve yavaşlığını ifade eden parkinsonzim sendromu ile karakterizedir. Hiperkinetik hareket bozuklukları ise distoni, kore, tik bozukluğu gibi anormal irade dışı hareketler ile karakterizedir. Bu yapıların hareketin kontrolünün yanı sıra bilişsel yetiler, emosyonlar, motivasyon ve motor beceriler ile ilgili bellek üzerinde de rolü vardır. Ancak bu bölümde serebellum ve bazal gangliyonların hareketin kontrolü ile ilgili özelliklerine değinilecektir.

Anahtar kelimeler: Motor kontrol, serebellum, bazal gangliyonlar

ABOUT the CHAPTER

In everyday life, once we decide to achieve a goal, we perform movements without thinking about it. Voluntary and automatic movements occur through muscle contractions formed by upper and lower motor neuron systems. However, in order for these movements to be accurate and fluent, the structures that provide the control of movement, the sensory systems including the vestibular and proprioceptive systems and the functions of the brain and brainstem structures that provide integration between these systems must be intact. Among these, the cerebellum and basal ganglia are the prominent structures in the control of movement. These structures do not have projections that terminate on movement-related structures in the brain stem and medulla spinalis. Both structures produce their effects by modulating the function of the cerebral cortex and brainstem structures related to movement. In dysfunction of the cerebellum, eye movements, speech, balance, posture, coordination of limb movements and tone are impaired. In dysfunction of the basal ganglia, hypokinetic or hyperkinetic movement disorders occur. Hypokinetic movement disorders are characterised by parkinsonism syndrome which includes slowness and poverty of voluntary and automatic movements, whereas hyperkinetic movement disorders are characterized by abnormal involuntary movements such as dystonia, chorea, and tic disorders. In addition to the control of movement, these structures have a role in cognitive abilities, emotions, motivation and memory related to motor skills. However, in this section, the features of the cerebellum and basal ganglia related to the control of movement will be discussed.

Keywords: Motor control, cerebellum, basal ganglia

SEREBELLUM

Motor sistem serebellum (Latince küçük beyin) ve bazal gangliyonların merkezde yer aldığı iki kontrol devresi içerir. Üst ve alt motor nöron hasarından farklı olarak bazal gangliyonlar ve serebellumun işlev bozukluğunda kas gücü kaybı yerine hareketin kuvvet dışındaki özellikleri bozulur. Bu bölümün konusu olan serebellum öncelikle iradi ve otomatik hareketin bütününü oluşturan, çok kısa zaman aralıkları içinde birbirine eklenen birim hareketlerin genliği, aralarındaki uyum ve zamanlamayı düzenleyerek hedefe yönelik ha-

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Güneş Kızıltan

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı
E-posta: guneskiziltan@gmail.com

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Kızıltan G. Serebellum ve bazal Gangliyonlar. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 23-33. Cilt I

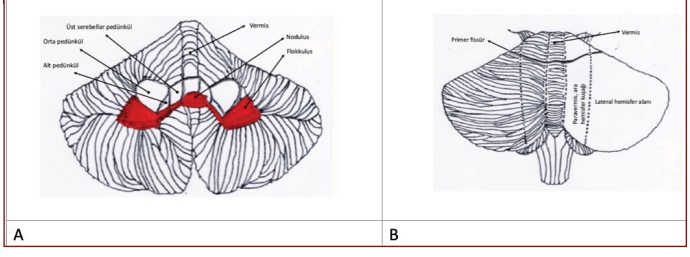
reketlerin kusursuz ve akıcı yapılmasını sağlar. Serebellumun diğer bir özelliği de değişen çevre şartlarına uyum geliştirilmesi için öğrenme yetisidir. Göz kürelerinin konjuge yavaş takip ve hedefe yönelik hızlı hareketleri, konuşma sırasında hece ve kelimelerin eklemlenmesi, ekstremitelerin hedefe yönelik hareketleri, denge ve yürüyüş ile hareketler için gerekli kas tonusu ve postürün kontrolünden sorumludur. Bu işlevinin yanı sıra bilişsel yetiler ve emosyonların kontrolünde de rol üstlenir.[1,2]

Makroskopik anatomi

Serebellum arka çukurun büyük kısmını doldurur. Hacmi beynin %10'u, içerdiği nöron sayısı ise beyinin içerdiğinin yarısından fazladır. Dış yüzeyinde bulunan gri maddenin oluşturduğu korteks, altında bulunan ak madde ve ak maddenin derinliğinde yerleşik 3 çekirdekten (fastigial, interpozitus ve dentat) oluşmuştur. Dış yüzeyi birbirine paralel seyreden kıvrımlarla kaplıdır (folia: Latince'de yapraklar). Serebellum anatomik olarak flokkülonodüler lob ve gövde olmak üzere iki ana bileşenden oluşur (Şekil 1). Gövde bölümü orta hatta vermis (Latince solucan) ve yanlarda serebellar hemisferleri içerir. Vermis ve hemisferler de anterior ve posterior loblara ayrışır. Her lob folialarının oluşturduğu tabakalar veya lobüllerden meydana gelmiştir. Serebellar hemisferler de işlevsel özellikleri farklı, vermisin iki tarafında dikey iki kuşak oluşturan intermediat ve lateral kısımlara ayrılır. Embriyolojik köken ve yapısal bağlantılar bağlamında pons ile ilişkilidir[2]. Dördüncü ventrikül pons ve medullanın dorsal yüzüne komşudur. İşlev bozukluğu durumunda lezyon tarafındaki ekstremiteler, yürüyüş, konuşma, göz hareketlerinde koordinasyon bozukluğu (ataksi: Yunanca'da düzensizlik) ortaya çıkar.

Serebelluma gelen ve çıkan sinyallerin taşındığı aksonlar serebellar pedünküllerden geçer. Serebellum beyinsapının dorsal yüzüne 3 simetrik pedünkül ile bağlıdır; superior (brakium konjunktivum), orta (brakium pontis) ve inferior (korpus restiformis) serebellar pedünküller (Tablo 1). Gelen lifler başlıca inferior ve orta serebellar pedünküllerden, çıkan lifler ise superior serebellar pedünkülden geçer. İnferior serebellar pedünkül medulla oblongata ve medulla spinalisten gelen akson demetlerinin, orta serebellar pedünkül (brakium pontis) karşı taraf pons yarımından gelen aksonların geçtiği yapılardır. Serebellumdan çıkan aksonların çoğu çekirdeklerden kaynaklanır ve superior serebellar pedünkülden geçerek karşı taraftaki talamus aracılığı ile beyine ulaşır.[1] Superior pedünkülden geçen liflerin bir kısmı beyinsapına yönelir.

Şekil 1. Vestibüloserebellum: Flokkülonodüler lob; Spinoserebellum: Vermis ve paravermis kuşağı; Serebroserebellum: Lateral hemisfer bölgeleri

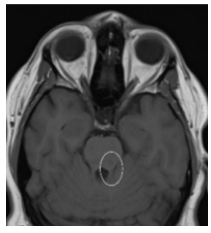
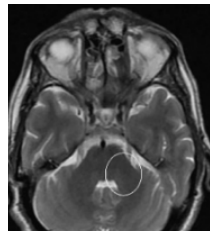
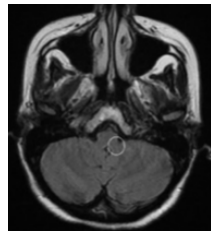


A B

Serebellumun işlevsel bölümleri; vestibüloserebellum, spinoserebellum, serebroserebellum

Serebellumun farklı işlevleri üstlenen bölümleri anatomik olarak da birbirinden ayrışır (Şekil 1 A, B; Tablo 2). Vestibüloserebellum flokkülonodüler lobdan oluşur ve türlerin gelişimi açısından en ilkel bölümdür. Başın yerçekimine göre pozisyonu konusunda beyinsapındaki vestibüler çekirdeklerden ve mezensefalonda, superior kollikulusun altında yerleşik pretektal çekirdekler ile ponstaki çekirdeklerde sinaps yapan akson demetleriyle görme korteksinden vizüel sinyaller alır. Diğer serebellum bölümlerinden farklı olarak serebellar çekirdeklerde sinaps yapmadan beyinsapındaki vestibüler çekirdeklere sinyal gönderir. Denge, diğer vestibüler refleksler ve göz hareketlerinin kontrolünde rol üstlenir. Orta hatta yerleşik kısmından çıkan aksonlar lateral vestibüler çekirdeğe giderek lateral ve medial vestibülospinal yolların aktivitesini modüle eder. Bu sistem duruş ve yürüyüş sırasında dengeyi sağlayan aksiyal ve ekstremite ekstansör kaslarını kontrol eder ve işlev bozukluğunda postür ve denge bozulur. Lateral vestibüloserebellum lezyonlarında lezyon tarafına yönelik gözlerin yavaş takip hareketinin bozulması karakteristik bir bulgudur. Bakış basamaklı, birbirinin üstüne eklenen sıçrayıcı, sakkadik hareketler şeklinde yapılır. Bu hastalarda vestibülo-oküler refleks korunmuştur. Ancak gözler başla birlikte döndürülen bir nesne üzerinde sabitlenmişken hastanın gövdesiyle birlikte başının döndürülmesi sırasında vestibülo-oküler refleks baskılanamaz ve gözler dönüş yönünün karşı tarafına sapar.[3]

Tablo 1. Serebellumun beyinsapı ile bağlantısını oluşturan pedünküller

Üst serebellar pedünkül	Orta serebellar pedünkül	Alt serebellar pedünkül
		
Serebelluma gelen lifler • Ventral spinoserebellar yol • Tektos erebellar yol	Gelen lif demetleri • Pontoserebellar	Gelen lif demetleri • Dorsal spinoserebellar • Kuneoserebellar • Karşı inferior oliv
Serebellumdan çıkan lifler • Serebellotalamik • Serebellorubral • Serebelloretiküler • Serebellovestibüler	Çıkan lif demeti yok	

Spinoserebellum vermis ve iki yanında uzanan hemisfer kuşağı bölümlerinden (paravermis) oluşur. İsmi medulla spinalis ile anterior ve posterior spinoserebellar yollar aracılığıyla olan bağlantısından türetilmiştir. Bu yollar dokunma, basınç, ekstremitelerin boşluktaki koordinatları konusunda serebelluma yoğun bilgi aktarır. Bu yollarla duysal bilgilerin yanı sıra spinal ara nöronlardan da bilgi aktarılır. Bu veriler bireyin bedeni ve içinde bulunduğu ortamdaki değişiklikler hakkında serebellumu bilgilendirir.

Vermis vizüel, odituvar, vestibüler sinyallerin yanında somatik duyu reseptörleri aracılığı ile baş ve bedenin proksimal kısımları ile ilgili bilgi alır. Göz hareketleri, aksiyal kaslar ile postür, denge ve

yürüyüşün kontrolünde rol üstlenir. Vermisin okülomotor alanının hasarı durumunda bakışın bir nesneden diğerine döndürülmesi sırasında gözler hedef nesnenin ötesine geçer (oküler dismetri). Vermisin lateral kısmı direkt olarak bağlantılı olduğu lateral vestibüler çekirdekten kaynaklanan ve tüm medulla spinalis boyunca uzanan lateral vestibülospinal yolun aktivitesini kontrol eder. Bu yol medulla spinalisteki motor nöronlar ile ara nöronlar aracılığıyla gövde ve ekstremitelerin ekstansör reflekslerini aktive ederek postürün korunmasına katkıda bulunur.[2]

Serebellar hemisferlerin vermise komşu kısmı (paravermis) globosus ile emboliformis çekirdeklerin-den oluşan interpozitus çekirdeğine sinyal gönderen bölümdür. Bu bölge ekstremitelerden gelen somatosensoriyel verilerin sonlandığı alandır. Burada bulunan nöronlar karşı taraftaki kortikospinal ve rubrospinal sistemlere sinyal göndererek ekstremitelerin distal kısımları ve parmak hareketlerinin kontrolünü sağlar.[3]

Serebroserebellum hemisferlerin lateral kısımlarından oluşur. Bu bölge serebellumun filojenetik olarak en gelişmiş bölgesidir. Maymun ve insanlarda serebellumun büyük bölümünü oluşturur. Hemen hemen yalnızca beyin korteksi ile karşılıklı sinyal alışverişi içindedir. Serebellumdan çıkan sinyaller dentat çekirdek ve talamusta sinaps yapan aksonlar ile karşı taraf motor, premotor prefrontal ve parietal korteks alanlarında sonlanır. Dentat çekirdek aynı zamanda karşı taraftaki nukleus ruber ile de bağlantılıdır. Lateral serebellar hemisferlerin öncelikli işlevi hareketlerin planlanması ve uygulama aşamasına geçirilmesidir. Burada bulunan nöronlar iradi hareketler sırasında yoğun olarak aktive olurlar. Serebellumdan kaynaklanan sinyaller hareketin yönü ve hızı ile ilgilidir. Bunun dışında vizyospasyal ve lisan ile ilgili işlevler gibi bilişsel yetilerin kontrolüyle de ilişkilidir.

Serebellar hemisferlerde işlenen veriler dentat başta olmak üzere serebellar çekirdeklere gönderilir. Çekirdeklerden çıkan işlenmiş bilgiyi içeren sinyaller karşı taraftaki talamusa yönelir. Talamus bu bilgiyi premotor ve motor korteks alanlarına aktarır.

Tablo 2. Serebellumun işlevsel bölümleri

Anatomik bölge	İşlevsel kuşak	İşlevleri	Çekirdek	Gelen yollar	Çıkan yollar
Flokkülonodüler lob (Arkiserebellum)	Vestibüloserebellum	Denge, baş pozisyonu, göz hareketleri	Lateral vestibüler çekirdek	Vestibüloserebellar	Vestibüler çekirdekler
Vermis (Paleoserebellum)	Spinoserebellum	Postür, aksiyal koordinasyon	Fastigial	Dorsal ve ventral spinoserebellar	Vestibülospinal, retikülospinal
Paravermis (Paleoserebellum)	Spinoserebellum	Ekstremite koordinasyonu	İnterpoze (globosus ve emboliformis)	Dorsal, ventral spinoserebellar, kuneoserebellar	Kontrlateral n. ruber, rubrospinal
Lateral hemisferler (Neoserebellum)	Serebroserebellum	Hareketin planlanması, yordam (procedural) belleği, ince parmak hareketleri	Dentat	Kortikopontin liflrt	Kontrlateral talamus ve n. ruber

Serebelluma gelen, ekstremite hareketleriyle ilgili verileri taşıyan spinoserebellar yollar

Spinoserebellar yollar serebelluma kaslar veya motor nöron havuzlarının aktivitesi ile ilgili bilgi taşırlar. Bu bilgi serebellumda bütünleştirilir ve işlemden geçirilir. Serebellum farklı kas gruplarının aktivitesini modifiye ederek hareketlerin doğru ve akıcı olmasına katkıda bulunur. Spinoserebellar yollar tarafından taşınan bilgi bilinç düzeyine ulaşmadığı için "bilinçdışı propriyosepsiyon" olarak isimlendirilir. Bilinç dışı propriyoseptif bilgiyi serebelluma taşıyan yollar ventral ve dorsal spinoserebellar yollardır. Bu yolların ortak özelliklerinin yanında önemli anatomik ve işlevsel farkları vardır. Her iki yol da

- Medulla spinaliste ara gri maddede yerleşik nöronlardan kaynaklanır
- Kalın, merkezi sinir sisteminde en hızlı ileti özelliğine sahip aksonlar arasında yer alan liflerden oluşur
- Medulla spinalisin lateral ak maddesinin dış kenarında seyreder
- Alt ekstremitelerden gelen, özellikle kaslardan kaynaklanan somatik duysal verileri taşır
- **Öncelikle kendileri ile aynı taraftaki serebellumda sonlanırlar.**

Dorsal spinoserebellar yolun kaynağı olan nöronlar medulla spinaliste Clarke kolonunu oluşturur ve T1 ve L3 segmentleri arasında yer alır. Alt ekstremitelerden gelen ve L3 seviyesinin altında medulla spinalise giren propriyoseptif bilgiyi taşıyan aksonlar L3 seviyesine kadar arka kordonda taşınır ve bu seviyede dorsal spinoserebellar yola katılırlar. Dorsal spinoserebellar yol gövdenin alt yarısı ve bacaklardan kaynaklanan duysal verileri taşır.[2]

Üst ekstremiteler ve gövdenin üst kısmı ile ilgili duysal verileri taşıyan aksonlar servikal 7 ve 8. medulla spinalis seviyesindeki ara nöronlarda sinaps yapar. Bu nöronların aksonları alt medulla seviyesinde kuneat çekirdekte sinaps yaptıktan sonra üst ekstremitelerle ilişkili proprioseptif bilgi kuneoserebellar yol olarak dorsal spinoserebellar yol ile birleşerek serebelluma ulaşır.

Ventral spinoserebellar yolu oluşturan nöronlar alt beden yarısı ile ilişkilidir. Ön boynuzdaki motor nöronlar ve segmental ara nöronlara gelen proprioseptif ve eksteroseptif duysal bilgi ile eşzamanlı olarak bu nöronlara üst seviyelerden gelen sinyallerin kopyasını serebelluma taşırlar.[3] Bu yolla serebelluma hatalı hareketleri düzeltmeye yarayan geribildirim sinyalleri taşınır.[4]

Serebellumun Fizyolojisi

Serebellar korteks her biri aynı devre mimarisine sahip bir seri düzenli birimden oluşmuştur. Üst ekstremitelerin amaca yönelik hareketleri, yürüyüş, bilişsel yetiler ve emosyonlar gibi farklı işlevler ile ilişkili bölümlerin arasındaki mimari yapı ve fizyolojik özelliklerin benzerliği bu sistemlerden gelen verileri taşıyan sinyaller üzerinde serebellumun benzer işlemleri yaptığını düşündürür. Veri işlem sürecinin gerçekleştiği serebellar kortekstеki nöral ağlar-

dan çekirdeklere sinyal gönderilir ve bu sinyaller çekirdeklerden çıkarak işlevini kontrol edecekleri yapılara gönderilir. **İstisna oluşturacak şekilde vestibüloserebellum ve vermisin lateral kısmında işlemden geçen veriler serebellar çekirdeklere uğramadan hedef yapılara yönelir.**

Serebellum ile ilgili bilinenler hareketlerin zaman ve boyut özelliklerini düzenlediğini göstermektedir. Serebellar korteks ve çekirdekler ile serebellumun öğrenme özelliği için gerekli bir yapı olan inferior oliv arasındaki bağlantılardan oluşan devrelerin bu işlevleri nasıl kontrol ettiği bilinmese de mekanizmaların bazıları ortaya konulabilmiştir [3]. Bu mekanizmalar:

1. Öncül (kılavuz veya yönlendirici) (feed-forward) kontrol
2. Zamanlamanın içsel kontrolü
3. Duysal verilerin hareketi oluşturan ve motor korteks alanlarından gelen kopya sinyaller (corollary discharges) aracılığı ile karşılaştırılması ve bütünleştirilmesi (integrasyonu)
4. İçsel modeller ile yapılacak hareket için gerekli parametrelerin öngörülmesi

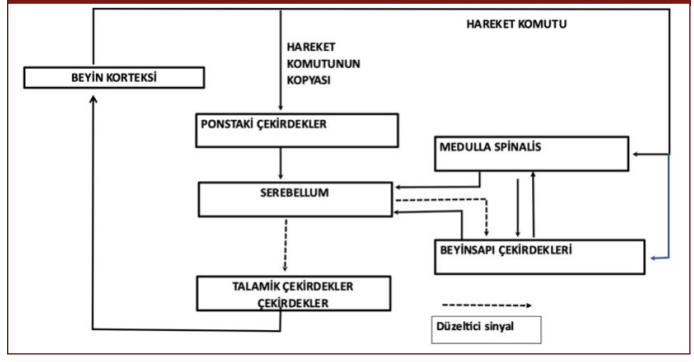
Serebellumdan kaynaklanan sinyaller bir hareketin akıcı, doğru ve hızlı olarak hedefine ulaşması için gerekli kas kontraksiyonları dizisiyle ilgili bilgiyi taşır. Serebellumun nöronları motor korteks nöronları gibi hareketten önce aktive olur. Serebellumun iradi hareketleri oluşturacak kas kontraksiyonu dizisi komutlarını duysal geri bildirim verileri kendisine ulaşmadan önce düzenlediği kabul edilmektedir **(öncül kontrol).** Duysal geribildirim mekanizması üzerinden işleyen hareketin kontrolü hareket sırasında oluşan eklem açıları ve kas gerginliği gibi verileri içeren sinyallerin serebelluma ulaşmasını ve hataları düzeltici komutların motor korteks alanlarına gönderilmesini gerektirir. Bu uzun zaman alan ve hareketin hızı dikkate alındığında yavaş işleyen bir mekanizmadır. Serebellum hasarında iradi hareketin düzeni, hassasiyeti ve koordinasyonu bozulur. Serebellar arasında yer alan dismetri ve intansiyonel tremorun öncül kontrol yetisinin kaybı ve hareketin kontrolünün daha geç yanıt oluşturan duysal geri bildirimle sağlanmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Öncül kontrol mekanizmasının sağlıklı çalıştığı bireylerde duysal geri bildirim mekanizması serebellumun kendi performansını izlemesine, hataları ayıklamasına ve öğrenerek becerisini geliştirmesine katkı sağlar.

Serebellum öncül kontrol mekanizmasını geliştirirken hareket ettirilebilen uzuvların içsel bir modelini bulundurur. Akıcı ve düzgün bir kol hareketinin yapılabilmesi için gerekli kas kontraksiyonları dizisinin sıralaması, zamanı, süresi ve gücünün programlanması kolun mekanik yapısı ile ilgili bilgiyi gerektirir. Bu nedenle serebellum hareketi oluşturacak ekstremitenin **"içsel modelini"**, eklemler çevresinde hareketi de içeren bir çeşit oyuncak maketini oluşturur ve hareket eden ekstremitenin eklemleri çevresinde oluşacak kuvvetleri öngörür [5]. Basit bir kol hareketinin mekaniğini düşünürsek hareket sırasında eklemler çevresinde dönmeyi sağlayan kuvvetler önkol hareketi esnasında kolun dirsek üstündeki segmentini de hareket ettirir. Eğer birey omuzunu hareket ettirmeden dirseğini fleksiyon veya ekstansiyona getirmek isterse omuzun sabit tutulması için omuz eklemi çevresindeki kasların da kasılması gerekir. Bu serebellumun öncül kontrol mekanizması ile sağlanır. İçsel modeller ile serebellum beyin korteksine hareketin planlanması sırasında kolu doğru şekilde hareket ettirebilmesi için gereken kas kontraksiyonlarının özellikleri konusunda öncül sinyaller gönderir. Serebellum hasarında hastalar birden çok eklemin kontrolünü gerektiren eylemlerde daha büyük hata yaparlar.

Öncül kontrolün sağlanabilmesi için beyin korteksinin yapılacak hareket ile ilişkili olarak serebellumu bilgilendirmesi gerekir. Serebellum karşı beyin korteksinden kortikopontoserebellar yol ile gelen sinyaller aracılığıyla hareketi oluşturacak komutlar konusunda önceden bilgilendirilir **(öncül sinyaller)**. 6 Serebelluma iletilen hareket komutu sinyalleri ("Corollary discharges" veya "efference copy") alfa motor nöronlara gönderilen sinyallerin bir kopyasıdır. Serebellum hareketin hatasız yapılması için duysal veriler aracılığıyla motor sistemin o anki durumunu saptar ve bunu bir sonraki hareket basamağının hedefi ile birleştirir. Daha sonra hareketi yapacak olan ekstremitenin içsel modelinden yararlanarak yapılacak hareket için gerekli kas kontraksiyonlarının düzenini programlar. Son aşamada hareket sırasında duysal geri bildirim ile hareketin performansını izler.

Bugün için serebellumun bu işlemi içsel modelden yararlanarak motor komutların duysal öngörülere dönüştürmesi yoluyla yaptığı düşünülmektedir. Serebellum daha sonra gerçek ve öngörülmüş duysal verileri karşılaştırarak aradaki farktan bir duysal öngörü hatası çıkarır ve bu sonuçtan sürmekte olan hareketi düzeltici sinyaller oluşturmak ve öğrenmek için yararlanır.

Şekil 2. Öncül kontrol mekanizmasını oluşturan beyin korteksi ve serebellum arasındaki bağlantılar



Serebellar Korteks ve Mikrodevre Mimarisi

Serebellumun veri işleme biçimi konusundaki bilgilerimizin kaynağını serebellumun organizasyonu-nun özelliklerinden biri olan mikrodevre mimarisi oluşturur. Serebellar korteks 3 özgün, işlevsel olarak farklı katmandan oluşur. Bu katmanlar farklı özellikte nöronlar içerirler.

En derindeki granüler katman serebelluma gelen sinyallerin bilgi işlem sürecine girdiği katmandır. Bu katmanda çok büyük sayıda (100 milyar kadar) granül hücresi ve Golgi hücreleri gibi az sayıda ara nöron bulunur. Serebelluma gelen iki grup lif grubundan biri olan yosunsu lifler bu katmanda sonlanır. Uyarıcı etki oluşturan bu lifler granül ve Golgi hücreleri ile sinaps yaparlar (Şekil 3).

Ortada Purkinje hücresi katmanı bulunur. Bu katman her biri oldukça büyük boyutlarda olan Purkinje hücrelerinden oluşmuştur. **Serebellar korteksten çıkan tüm sinyaller Purkinje hücrelerinden kaynaklanır.** Bu hücrelerin aksonları serebellar çekirdekler ile vestibüler çekirdeklere gamma-aminobütirik asit aracılığıyla inhibitör etki oluşturan sinyaller taşırlar.

En dıştaki moleküler katmanda Purkinje hücrelerinin dendritleri bulunur. Granül hücrelerinin uzantısı olan paralel lifler, serebelluma gelen ikinci sinyal yolunu oluşturan tırmanıcı lifler ve inhibitör ara nöronlar Purkinje hücrelerinin dendritleri ile sinaps yaparlar. Bu katmanda Purkinje hücrelerini inhibe eden iki tip ara nöron (stellat ve basket hücreleri) bulunur. Serebellumun yüzeyindeki folialara paralel yerleşimleri nedeniyle paralel lifler olarak isimlendirilen granül hücrelerinin aksonları Purkinje hücrelerinin dendritlerine dikey seyreder ve çok sayıda Purkinje hücresi ile sinaps oluştururlar. Bu katman veri işlem yetisi yüksek olan Purkinje hücrelerine bilginin ulaştığı alanı oluşturur.

Periferden gelen duysal verilerle korteksten kaynaklanan ve ponstaki çekirdekler aracılığı ile gelen hem duysal verileri hem de hareketi oluşturan motor komutların kopyaları serebelluma yosunsu lifler ile taşınır. Yosunsu lifler aynı taraf medulla spinalis (spinoserebellar yollar) ve beyin sapındaki nöronlardan kaynaklanır. Yosunsu lifler uyarıcı kimyasal iletici olan glutamat ile sinyal aktarırlar ve Purkinje hücrelerini uyaran granül hücreleri ile Golgi hücrelerinde sonlanırlar. Granül hücresine taşınan sinyaller farklı duyu türleri ve hareket komutlarını içerir. Bir yosunsu lif granül hücrelerinin uzantıları olan paralel lifler aracılığı ile çok sayıda Purkinje hücresinin aktivitesini etkileyebilir.

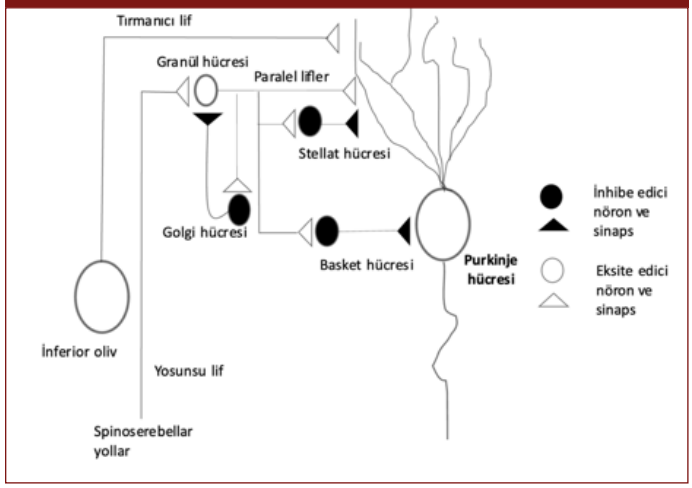
Tırmanıcı lifler beyinsapında inferior oliv çekirdeğinden kaynaklanır. İnferior oliv hem periferik yapılardan (somatosensoriyel, görme, işitme) hem de beyin korteksinden duysal veriler alır.[3] Purkinje hücrelerinin dendritlerinin proksimal kısımlarını bir ağacı sarmalayan sarmaşık gibi kaplayan terminallerinin olması nedeniyle "tırmanıcı lifler" olarak isimlendirilmişlerdir. Her Purkinje nöronu tek bir tırmanıcı lif ile sinaps yapar.

Tırmanıcı lif ile yosunsu ve paralel lif sistemleri farklı işlevler ile ilişkilidir. Tırmanan lifler bir olayın algılanmasıyla ilgili sinyalleri taşırken yosunsu lifler periferden kaynaklanan uyarılar ve merkezi yapılarda oluşan hareket komutlarının süresi ve etkinliği ile ilgili sinyalleri aktarırlar. Serebellumun motor öğrenme ve uyum işlevleri inferior oliv çekirdeğinde oluşturulan hata sinyallerinin karşı taraf serebellum yapılarına ulaştırılması ve işlemden geçirilmesi sonucu gerçekleşir. Tırmanıcı lifler Purkinje hücrelerinin elektriksel aktivitesi üzerinde çok etkilidir.

Mikrodevre bileşenlerinin özellikleri

- Purkinje hücreleri serebellar korteksteki mikrodevrelerin işlem kapasitesi en yüksek nöronlarıdır. Mikrodevrelerde işlemden geçirilen sinyaller bu hücrelerde son halini alır ve korteksi terk eder. Akson terminallerinden serbestlenen gamma-aminobütirik asit (GABA) aracılığı ile sinaps yaptıkları serebellar çekirdek ve vestibüler çekirdek nöronlarında inhibisyon oluştururlar.
- Yosunsu lifler ile taşınan sinyaller serebellumun bilgi işlem giriş kapısı olan granül hücrelerine ulaşır. 100 milyar kadar olduğu kabul edilen ve uyarıcı bir kimyasal iletici ile etki oluşturan granül hücrelerinin aksonları yüzeyel moleküler katmanda dallanır ve paralel lifler adı altında çok sayıda Purkinje hücresi dendriti ile sinas oluştururlar. Her bir paralel lif 250-750 kadar Purkinje hücresi dendriti ile sinaps yapar.[2]
- Bir Purkinje nöronu 200,00-1000,000 arası granül hücresi ile bağlantı kurabilir. Paralel lifler ile Purkinje hücreleri arasındaki sinapslar öğrenme için gerekli plastisite ve hareketin çevre koşullarına göre uyum sağlaması için büyük imkân oluştururlar.[3]

Şekil 3. Serebellar korteksteki mikrodevreyi oluşturan başlıca bileşenler ve bağlantıları



- Serebellar kortekste bulunan tüm ara nöronlar GABA aracılığıyla inhibitör etki oluştur
- Purkinje hücrelerine gelen uyarıcı sinyaller moleküler katmanda bulunan iki ara nöron tarafından oluşturulan öncül baskılayıcı sinyaller ile eş zamanlı etki oluşturur. Bu ara nöronlar stellat ve basket hücreleridir.
- Stellat ve basket hücreleri paralel liflerden uyarıcı sinyaller alır ve Purkinje hücrelerinin aktivitesini baskılar. Stellat hücrelerinin aksonları kısadır ve ancak yakın komşu oldukları Purkinje hücrelerinin dendritleri ile sinaps yaparlar. Bu hücreler lokal etkilidir ve inhibe ettikleri Purkinje hücresini uyaran aynı paralel lifler tarafından uyarılırlar.
- Basket hücresinin etki alanı geniştir. Aksonları paralel liflere dik açıda seyrederler ve inhibe ettikleri Purkinje hücrelerinden farklı paralel lifler tarafından uyarılır.
- Stellat hücreler Purkinje hücrelerinin dendritlerinin distalinde yerleşik sinapslar aracılığı ile etki oluştururken basket hücreleri Purkinje hücrelerinin gövdesi üzerinde yerleşik sinaps yaparak güçlü etki oluştururlar.
- Granüler hücreler arasında yer alan inhibitör etkili Golgi hücreleri serebellar korteksin sinyal giriş elemanları olan granül hücrelerinin aktivitelerini baskılayarak biçimlendirir. Golgi hücreleri yosunsu liflerden az sayıda ve büyük uyarıcı sinyaller, paralel liflerden çok sayıda küçük uyarıcı sinyaller, komşu Golgi hücrelerinden ise inhibitör sinyaller alır.
- Serebellumun sinyal çıkış kapısını oluşturan çekirdeklerdeki nöronlar Purkinje hücrelerinden gelen baskılayıcı sinyaller ile yosunsu ve tırmanıcı liflerle gelen uyarıcı sinyallerin etkisi altındadır. Bir yosunsu lif hedefindeki çekirdek nöronlarını iki şekilde etkiler: uyarıcı sinapslarla direkt olarak ve serebellar korteksteki inhibitör Purkinje hücreleri üzerinden indirekt olarak.
- İnferior olivden kaynaklanan tırmanıcı lifler serebellar korteks ve çekirdekler üzerinde uyarıcı etki yapar. Tırmanıcı lifler de yosunsu lifler gibi direkt olarak serebellar çekirdek nöronlarını uyarırken Purkinje hücreleri aracılığıyla indirekt olarak

inhibe eder.

- Purkinje hücreleri inferior oliv nöronlarını baskılayan serebellar çekirdeklerde yerleşik inhibitör ara nöronları inhibe eder. Purkinje hücrelerinin aktivitesinin azalması ile çekirdeklerdeki inhibitör ara nöronlar aktive olur ve inferior olivdeki nöronların aktivitesi baskılanır. Sonuçta baskılanan inferior oliv nöronlarından döngünün başlangıcını oluşturan Purkinje hücrelerine yönelik tırmanıcı liflerin de uyarıcı etkisi azalarak Purkinje hücreleri kendi aktivitelerini frenlemiş olurlar. Bu döngü ile serebellar korteks kendisine gelen sinyalleri kontrol ederek Purkinje hücreleri üzerindeki sinapslarda **çevre koşullarındaki değişikliklere uyum** sağlayacak değişikliklere olanak tanır.
- Serebellumun öğrenme mekanizmalarından biri de granül hücrelerinin uzantıları olan paralel lifler ile Purkinje hücreleri arasındaki sinaplarda gelişen uzun erimli depresyondur. Bu etki tırmanıcı lifler tarafından taşınan hareketle ilişkili hata sinyallerinin etkisi ile gelişir.

Serebellumun İşlev Bozukluğunda Görülen Belirti ve Bulgular

Serebellar işlev bozukluğunun önde gelen belirtisi ataksi, bir başka deyişle koordinasyon kaybıdır. Bu hastalarda iradi hareketler sıçrayıcı, düzensiz ve istikrarsızdır. Bir nesneye uzanma sırasında elin boşlukta izlediği yol düz bir çizgi yerine salınımlar şeklinde bir yol izler ve genellikle hedefin ötesine geçer **(dismetri veya ekstremite ataksisi).** Hareket akıcılık özelliğini yitirir ve parçalara bölünmüş bir görünüme bürünür. Bunun birden çok eklem çevresinde dönüşü gerektiren hareketlerin kontrolünü basitleştirme çabasının sonucu olduğu ileri sürülmüştür **(hareketin dekompozisyonu, bütünlüğünün bozulması).**

Serebellum işlev bozukluğunda eli bir nesneye uzatırken dismetriye ek olarak hedefe yaklaştıkça genliği artan salınım hareketleri ortaya çıkar **(intansiyonel tremor).** Bu tremor elin hareket yönünün hedef nesneye uzanan çizgiden sapması ve nesneye yaklaşıldıkça kesintili, aşırı büyük genlikli düzeltici hareketlerin yapılması sonucudur. Gözler kapatıldığında bu tremorun genliğinin azalması tremora neden olan düzeltici, büyük genlikli hareketlerin ileti zamanı uzun olan görsel verilerle oluşturulan geri bildirim ile ilişkili olduğunu düşündürür. Serebellum işlev bozukluğunun bir diğer belirtisi ise hastaya ritmik, tekrarlayıcı hareketler yaptırılırken her bir hareketin genliği, hızı ve uygulanan kuvvetin değişken olmasıdır (disdiadokokinezi: Yunanca'da alternan hareketlerin bozulması). Alternan hareketler birden çok eklemi içerdiğinde disdiadokokinezi daha kolay fark edilir.

Serebellum hasarında görülen bir diğer belirti duruş ve yürüyüş ataksisi, denge bozukluğudur. Yürürken adım uzunlukları ve ritim bozulur. Hastalar beden ağırlığını bir ayaktan diğerine aktarırken zorluk çekerler ve düşebilirler. Otururken, daha önemlisi desteksiz ayakta dururken, yürürken durduklarında veya dönerken beden salınımları artar. Ayakta duruş ve yürüyüş sırasında zemin üzerindeki destek yüzeyini belirleyen ayaklar arasındaki mesafe genişlemiştir. Bunun denge bozukluğunu telafi etmek için alınan bir önlem olduğu kabul edilir.

Serebellum hasarının olduğu hastalarda hece ve kelimelerin eklemlenmesi, konuşmanın akıcılığı bozulur. Disdiadokokinezide olduğu gibi ses birimlerinin vurgusu düzensiz ve değişkendir **(serebellar dizartri).** Nistagmus, ekstremitelerde hipotoni ve hipotoni ile ilişkili patella refleksi muayene edilirken bacakta sarkaç şeklinde tekrarlayan salınmam hareketi görülür (pandüler refleks).

Serebellum işlev bozukluğunda propriyoseptif duyu hareket sırasında bozulmuştur. Sağlıklı bireylerde propriyoseptif duyunun hassasiyeti istirahat halindekine göre hareket sırasında daha fazladır. Bu bulgu serebellumun sağlıklı bireylerde iradi hareketler sırasında eklem açılarındaki değişmeleri öngördüğünü düşündürür. Serebellum hasarı durumunda pasif eklem hareketi ile muayene edilen derin duyu normaldir. Ancak hasta ekstremitesini hareket ettirdiğinde derin duyu bozuktur. Dismetrinin altında yatan nedenin hareket sırasında ekstremitelerin boşluktaki koordinatlarının bilinç dışı algılanması yetisinin kaybı olduğu ileri sürülmüştür.

Bazal Gangliyonlar

Bazal gangliyonlar beyin hemisferleri, diensefalon ve mezensefalonda yerleşik, anatomik ve işlevsel olarak birbirleriyle bağlantılı çekirdeklerin oluşturduğu yapılardır. Striatum (kaudat ve putamen), globus pallidus, subtalamik çekirdek ve substantia nigrayı içerir. İçinde bulunulan duruma uygun hareketin seçimi ve uygulamaya geçirilmesinde, emosyonlar, motivasyon ve bilişsel işlevlerin kontrolünde rol üstlenmiştir. İşlev bozukluğunda negatif semptomlarla karakterize hipokinetik ve anormal, istem dışı hareketlerin ön planda olduğu hiperkinetik hareket bozuklukları ortaya çıkar. Hareket bozukluğu belirtilerine neden olan Parkinson ve Huntington hastalığı gibi iyi tanınan hastalıkların patofizyolojisi bazal gangliyonların işlev bozukluğu ile ilişkilidir. Bu bölümde ağırlıklı olarak bazal gangliyonların hareketin kontrolündeki yerinden ve işlev bozukluğu durumunda ortaya çıkan belirti ve bulgulardan söz edilecektir. Bu kitap serisinin bir sonraki cildinde "Hareket Bozuklukları Semiyolojisi" başlığı altında bazal gangliyonların hastalıkları ile ilgili bilgi verilmektedir.

Bazal gangliyonlar tüm beyin korteksi ve talamustan kaynaklanıp kendilerine ulaştırılan bilgiyi kodlayan sinyalleri işlemden geçirip hareketin gerçekleştirilmesinden sorumlu yapıların işlevini kontrol eden sinyaller gönderen çekirdeklerdir. Aralarındaki bağlantılar ile nöral ağlar, devreler oluştururlar. Bu ağlar seçilmiş hareketin başlatılması, hızı ve genliği gibi ölçülebilir özelliklerini düzenler. İradi hareketin düzgün yapılması için gerekli kasların kontraksiyonunu, hareketin amaca yönelik özelliğini, hızını bozacak gereksiz kasların aktivitesinin önlenmesini sağlarlar. Ödül temelinde işleyen bir mekanizma ile içinde bulunulan duruma uygun hareketlerin öğrenilmesine katkıda bulunurlar.[7]

Bazal gangliyon devrelerini oluşturan yapılar ve bağlantıları gerek işlev gerekse beden bölgelerini temsil eden, ayrı alanlar ile karakterize bir organizasyona sahiptir. Frontal korteks ve limbik sistemden gelip bazal gangliyon devrelerine giren sinyaller motor, okülomotor, limbik bazal gangliyon yapılarında ayrı, birbirine paralel kanallarda işlemden geçer.[8] Ancak bu kanallar arasında veri aktarımı da söz konusudur. Örneğin limbik korteksten gelen sinyallerin hareket ile ilgili bazal gangliyon devrelerini etkileyebilir.[9] Bazal gangliyonlarda primer motor korteksteki homonkulusa benzer, ancak daha bulanık sınırlı bir somatotopik organizasyon söz konusudur.[10]

Hareket ile ilişkili bazal gangliyon devreleri frontal başta olmak üzere tüm beyin korteksi alanlarından başlayan, bazal gangli-

yonlar arasındaki bağlantıları içeren ve talamus aracılığıyla ek motor alan (supplementary motor area, SMA) başta olmak üzere premotor ve motor korteks alanlarına geri dönen kapalı bir döngü şeklinde çalışır. Bu kapalı döngü düzenine istisna teşkil edecek bir bağlantı bazal gangliyonların sinyal çıkış yapılarından olan SNr'den beyinsapına yönelik yoldur.[11]

Bazal Gangliyon Devrelerinin Sinyal Giriş-Çıkış Kapıları ve İntrinsik Bileşenleri

Bazal gangliyonlara başka yapılardan kaynaklanan sinyallerin girdiği bileşenleri striatum (kaudat çekirdek ve putamen), subtalamik çekirdek (STÇ), substantia nigranın pars kompaktası (SNk) ve ventral tegmental alandır (VTA). Globus pallidusun internal segmenti (GPi) ve substantia nigranın retikülata kısmı (SNr) bazal gangliyonlarda işlemden geçen sinyallerin başka yapılara gönderildiği (çıkış kapısı) bölümlerdir. Globus pallidusun eksternal segmenti (GPe) ise sadece diğer bazal gangliyon yapılarıyla bağlantı içindedir. Bazal gangliyonlar arasındaki bağlantıları oluşturan aksonların kaynağı olan STÇ dışındaki çekirdeklerin hepsi inhibitör bir kimyasal iletici olan gamma-aminobütirik asit (GABA) ile sinyal gönderir. STÇ nöronlarının kimyasal ileticisi ise uyarıcı etkili glutamattır.

Bazal gangliyon devrelerinin sinyal giriş yapıları[7]

Bazal gangliyonların en büyük bileşeni striatumdur. Striatum beyin korteksinin farklı bölümlerinden, talamustan ve limbik yapılardan gelen sinyallerin bazal gangliyonlara girdiği yapıdır. Beyin korteksi ve talamustan striatuma gelen uyarılar hızlı iletilen ve glutamat aracılığıyla fazik etki oluşturan uyarıcı sinyallerden oluşur. Bu sinyaller ile taşınan bilgi farklı davranış seçeneklerini içerir ve striatum düzeyinde seçime tabi tutulurlar. Striatuma gelen yollar arasında beyinsapında SNk, rafe çekirdekleri ve pedünkülopontin çekirdekten gelerek bazal gangliyonlarda bilgi işlem sürecini modüle eden sinyal taşıyıcı yolaklar vardır. Bu yapıların akson terminalleri dopamin (DA), serotonin ve asetilkolin aracılığı ile etki oluştururlar.

Striatum bağlantıları ve işlevsel özelliklerine göre sensorimotor, assosiyatif ve limbik olarak bölümlere ayrıştırılmıştır. Bu ayrım striatuma gelen emosyonlar, motivasyon, bilişsel ve sensorimotor işlevlerle ilgili sinyallerin kendilerine ayrılmış farklı alanlarda işlemden geçtiğini gösterir.[9]

Striatumun hücre mimarisi farklı işlevlerle ilgili verilerin benzer işlemlerden geçirildiğini düşündürmektedir. Buradaki nöronların büyük çoğunluğunu (%95) GABA aracılığı ile etki oluşturan dikenli projeksiyon nöronları (striatumdan diğer yapılara sinyal gönderen nöronlar) oluşturur. Geri kalanı ise inhibitör ara nöronlar ve kolinerjik nöronlar tarafından oluşturulur. Dikenli projeksiyon nöronları içerdikleri nöroaktif peptidler (P maddesi ve dinorfin) ve üzerlerinde bulunan dopamin (DA) reseptörlerinin tipine göre (DA1-R ve DA2-R) iki gruba ayrılır. Bu iki reseptör tipinin hücre membranında kimyasal iletici ile reseptörün bağlanması ile oluşan sinyali hücre içine taşıyan molekül (siklik-AMP) üzerinden oluşturduğu etki farklıdır. Striatumdaki iki ayrı dikenli nöron grubundan çıkan sinyalleri taşıyan aksonlar farklı yolaklar **(direkt ve indirekt)** oluştururlar. Klasik devre işleyiş modeline göre direkt yol hareketin başlatılması için gerekli uyarıları oluştururken indirekt yol hareketi inhibe eder. DA direkt yolu oluşturan striatum nöronlarının aktivasyonunu güçlendirip indirekt yolu oluşturan striatum nöronlarını inhibe ederek hareketi oluşturan yapılar üzerindeki baskıyı azaltır ve hareketin yapılmasını sağlar.[12]

Subtalamik çekirdek (STÇ) indirekt yolda striatum ile bazal gangliyonların sinyal çıkış istasyonları olan yapılar arasında yer alan bir ara istasyon (indirekt yolda) olmasının yanısıra önemli bir sinyal giriş kapısıdır. Frontal korteks başta olmak üzere talamus ve beyinsapı yapılarından sinyal alır ve öncelikle bazal gangliyonların sinyal çıkış kapıları olan GPi ve SNr'ye sinyal gönderir. Bazal gangliyon yapıları içinde uyarıcı bir kimyasal iletici olan glutamat içeren tek çekirdektir.

İntrinsik bazal gangliyon çekirdekleri

GPe bazal gangliyonların intrinsik çekirdeğidir, bazal gangliyonlar dışındaki yapılarla bağlantısı yoktur. Diğer bazal gangliyon yapılarının aktivitesini düzenler. GABA aracılığı ile sonlandığı yapılar üzerinde inhibitör etki oluşturur. Striatumdan inhibitör sinyaller alır. GPe'den çıkan aksonların büyük kısmı STÇ'ye yöneliktir ve STÇ'den GPİ'ye yönelen akson demetleriyle birlikte indirekt yollardan birini oluştururlar. İkinci bir indirekt yol bağlantısı da GPe'den GPi ve SNr'ye giden aksonlar tarafından oluşturulur.[7]

Bazal gangliyonların sinyal çıkış yapıları

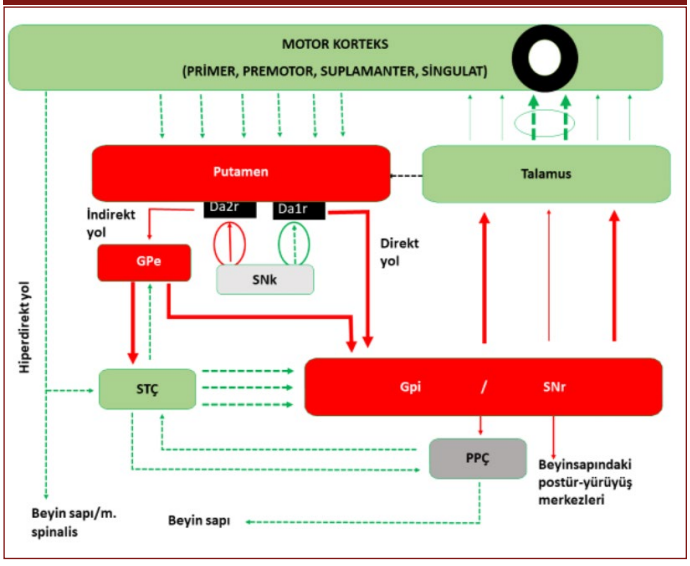
GPi ve SNr bazal gangliyonların iki ana sinyal çıkış kapısıdır. Her iki yapıya gelen sinyaller striatum ile GPe'den (inhibitör) ve STÇ'den (eksitatör) kaynaklanır. GPi ve SNr'den çıkan sinyaller de talamus aracılığı ile ek motor alan başta olmak üzere motor kortekse ve beyinsapına gönderilir. GPi/SNr nöronlarının akson terminallerinden GABA serbestlenir. GPi'den kaynaklanan aksonlar sonlandıkları yapılarda tonik inhibitör etki oluştururlar. SNr'den beyinsapına uzanan aksonlar da sonlandıkları yapılar üzerinde güçlü inhibitör etki oluştururlar.

Klasik bilgiler bazal gangliyonların beyin korteksi üzerindeki kontrolünün döngü veya kapalı devre oluşturan bağlantılar üzerinden sağlandığını gösterir. Ancak farelerde SNr'den kaynaklanan, çoğu mezensefalona olmak üzere beyinsapına yönelik, kapalı devre oluşturmayan bağlantıların da olduğu gösterilmiştir.[13] Bu bağlantının özellikle postür, lökomosyon ve göz hareketleri ile ilgili yapıların kontrolüyle ilgili olduğu belirtilmektedir. SNr'den kaynaklanan komutların bir kopyasının talamus aracılığıyla beyin korteksine ve striatuma da gönderildiği gösterilmiştir.

Bazal Gangliyon Devrelerinin Hareketin Seçilmesi ve Düzgün Yapılmasındaki Rolleri

Bazal gangliyon devreleri beyin korteksi ile bazal gangliyonların sinyal çıkış kapıları arasında yer alan hiperdirekt, direkt ve indirekt yollardan oluşur (Şekil 4). Klasik döngü modellerine göre ekstremite hareketleri için bu yollar talamus aracılığı ile frontal kortekse dönen kapalı döngüler şeklinde işlev görür [12]. Hiperdirekt yol frontal korteksten STÇ'ye uzanan akson demeti ile başlar. Direkt ve indirekt yolların başlangıcını ise hemen hemen tüm beyin korteksi alanlarından kaynaklanan ve striatumda sonlanan kortikostriatal akson demetleri oluşturur.

Şekil 4. Hiperdirekt, direkt ve indirekt bazal gangliyon devreleri. Kırmızı ve kesintisiz oklar GABA aracılı inhibitör etkiyi, yeşil ve kesintili oklar ise glutamat aracılı uyarıcı etkiyi temsil etmektedir. Okların kalınlığı özellikle iradi hareketlerin başlatılması ve sürdürülmesi için gerekli etki düzeyini ifade edecek şekilde belirlenmiştir.



Hiperdirekt yolun başlangıcı olan STÇ'den çıkan aksonlar bazal gangliyonların sinyal çıkış yapıları olan GPi/SNr kompleksinde sonlanır. Bu yol GPi ve SNr'yi tonik olarak aktive eder. GPi'den başlayıp talamusta sonlanan akson demetlerinde taşınan sinyaller talamokortikal yolun bütününü tonik olarak baskılar ve **sonuçta istirahat durumu oluşturulur.**

Direkt yolun aktivasyonu iradi hareketlerin başlatılması ve sürdürülmesini sağlar. Bu yolun başlangıcında yer alan striatum nöronlarından çıkan aksonlar ile iletilen sinyaller GPi/SNr kompleksinin amaca yönelik hareketi oluşturacak korteks bölgeleri ile ilişkili sınırlı bir alanını baskılar. Sonuçta iradi hareketi oluşturacak talamokortikal liflerin üzerindeki baskıyı kaldırıp aktive olmalarına yol açarlar [12]. Direkt yol ile taşınan sinyaller striatum ve GPi ile SNr'de somatotopik (beden bölgeleri ile uyumlu topografik) bir düzen oluşturan sınırlı alanlar arasındaki bağlantılar üzerinden ilerler ve onlarca milisaniyeden oluşan küçük zaman dilimleri içinde değişerek amaca yönelik hareket oluşturulur.

İndirekt yolu oluşturan döngüde striatumdan kaynaklanan inhibitör sinyaller önce GPe'ye ulaşır. GPe'deki nöronlar, ilki doğrudan, ikincisi STÇ üzerinden GPi ve SNr'ye yönelen sinyaller aracılığıyla bazal gangliyonların inhibitör çıkış sinyallerini oluşturan nöronları baskılar. Ancak striatumdaki nöronlardan gelen sinyaller ile GPe baskılandığı için indirekt yolların toplam etkisi bazal gangliyonların sinyal çıkış yapıları olan Gpe ve SNr'nin aktivitesinin artmasıdır. Bu mekanizma ile talamokortikal yolu oluşturan nöronların bir kısmının üzerindeki baskı artar. Sonuçta iradi hareketi oluşturan motor korteks aktivasyonu hareketin düzenini bozacak gereksiz kas kasılmalarını önleyecek şekilde sınırlanır.[14]

Hiperdirekt yolun da indirekt yol gibi iradi hareketi oluşturan sinyallerin aktive ettiği yapıları sınırladığı düşünülmektedir. Motor korteks aktivasyonu ile hareket sırasında hiperdirekt yol aracılığıyla korteksten gelen sinyaller STÇ'yi aktive eder ve inhibitör nöronlar içeren GPİ'nin aktivasyonu ile talamokortikal yol ve motor korteks alanları baskılanır. Ancak striatumdan direkt yol ile GPi'ye gönderilen sinyaller STÇ'den gönderilen sinyallere göre daha etkili olduğu için seçili talamokortikal lifler ve bağlantılı oldukları motor korteksin aktivasyonu devam eder.

Bu model dinamik bir mekanizmanın işlevini gerektirir ve hareket sırasında direkt ve indirekt yolun birlikte aktive olması beklenir. Bir hareketin sinema filmi şeklinde çerçevelere bölündüğü düşünülürse kesintisiz hareket algısının oluşması için saniyede [25] karenin birbiri ardına kaydedilmesi ve oynatılması gerekir. Bu mekanizmaya göre hareket sırasında direkt ve indirekt yolu oluşturan nöronların eşzamanlı olarak, onlarca milisaniye içinde aktive ve inhibe olmaları gerekir.

Klasik model hareket bozukluklarının mekanizmasını açıklamakta yardımcı olsa da daha sonra elde edilen bilgilerle değiştirilmiş ve bazal gangliyonların işlem özelliğinin bu kadar basit olmadığı görülmüştür. Örneğin ilave olan verilerle STÇ'nin sadece indirekt yolda GPi'yi uyaran bir yapı olmanın ötesinde GPe'ye de sinyal gönderdiği ve beyin korteksi ile bazal gangliyonlar dışındaki yapılardan da sinyal aldığı anlaşılmıştır.

Direkt ve İndirekt Yolların Dopamin Aracılığıyla Substantia Nigra Tarafından Kontrolü

Striatumun işlevi substantia nigranın pars kompakta kısmından kaynaklanan ve terminallerinden DA serbestlenen yol ile kontrol edilir (nigrostriatal yol). Dopaminerjik terminallerin en yoğun olduğu yapı striatumdur. Bu terminallerden serbestlenen DA sinaptik bağlantı yerine interstisyel alana yayılır ve aynı anda çok sayıda nöron üzerinde etkili olur. Bazal gangliyonların dopaminerjik modülasyonu bireyin kendisi ve çevre ile ilişkili en uygun davranışın seçimi ve hareketin başlatılması için gerekli motivasyonu sağlar.[7]

Direkt ve indirekt yolların başlangıcını oluşturan striatumdaki dikenli projeksiyon nöronlarından direkt yolu oluşturanların üzerinde DA1R, indirekt yolu oluşturanların üzerinde ise DA2R bulunur [15]. DA DA1R bulunduran nöronları aktive ederken membranında DA2R bulunduran nöronları ise inhibe eder. Sonuçta DA hareketin başlatılması ve sürdürülmesini sağlayan direkt yolu aktive ederken, hareketin baskılanmasını sağlayan indirekt yolu inhibe eder. DA korteksten striatal dikenli projeksiyon nöronlarına gelen sinyallerin etkinliğini değiştirerek direkt ve indirekt yolların aktivitesi arasında dinamik bir denge oluşturur.

SNk'daki dopaminerjik nöronlar bireyin içinde bulunduğu ortamdan kaynaklanan, davranış değişikliğine değecek derecede önemli, gerekli olduğuna karar verilen ve ödül kazandıracak uyarılar ile aktive olur.[12] Striatumun belirli bir alanında DA serbestlenmesi ile eşzamanlı olarak korteksten gelip striatumda sonlanan sinyaller içinde duruma uygun davranışı oluşturacak striatal nöronlar aktivite olur. Bir sonraki aşamada direkt yol aracılığı ile seçilen hareketi gerçekleştirecek talamokortikal yol aktive edilir. Bu mekanizma ödül öğretisi oluşturacak şekilde yenilenmeye açıktır. Ancak bazal gangliyonların davranış seçiminde karar verici yapı olduğu hipotezi sorgulanmış ve yalnızca bellek ve kişisel irade ile karar vermeyi gerektiren davranışlar için geçerli olduğu ileri sürülmüştür.

Bir eylemin seçilmesi için ne zaman ve nerede yapılmasının uygun olduğu sorularının da yanıtlanması gerekir. Yapılan çalışma-

lar hangi davranışın nerede gerçekleştirilmesi gerektiği kararının korteksten kaynaklanan glutamaterjik sinyaller şeklinde bazal gangliyonlara ulaştığını, ne zaman sorusunun yanıtının ise bazal gangliyonların dopaminerjik modülasyonu ile belirlendiğini göstermektedir.

Zaman, Mekân ve Durum ile İlişkili En Uygun Davranış Seçiminin Öğrenilmesi

Gerçekleştirilecek eylem ile ilişkili nerede, nasıl ve ne zaman yapılmasının uygun olduğu sorularının yanıtları için gerekli bilgi birikimi ödüle dayalı öğrenme ile oluşturulabilir. Belirli şartlarda gerçekleştirilen bir eylem ödül ile sonuçlanırsa aynı şartlar ile tekrar karşılaşıldığı zaman eylemin tekrarlanma olasılığı artar. Striatuma gelen farklı davranış seçenekleri arasında ödülle ilişkilendirilen birinin seçilme olasılığı daha yüksektir.

En uygun davranışın seçimi aşamasında bazal gangliyonların dopaminerjik innervasyonunun öğrenmenin temelini oluşturduğu öne sürülmüştür. Bu görüşe göre piyango gibi kazanma olasılığı kesin olmasa da ödülün bir olasılık olduğu eylemlere yatkınlık artar. Mezensefalondaki dopaminerjik nöronların fazik aktivitesinin ödüle dayalı öğretiyi güçlendirdiği gösterilmiştir. Fazik dopaminerjik aktivitenin ödülün habercisi olan, tek başına değeri olmayan bir uyarı sırasında, ödülün kazanıldığı zamana göre daha yüksek düzeyde olması bu görüşü destekler. Bu öğrenme sürecinin bazal gangliyonlarda gerçekleştiği düşünülmektedir.[7]

Fazik DA etkisinin belirli bir davranışın uygulamaya konulması için direkt yolun aktivitesini arttırdığı, indirekt yolun aktivitesini ise azalttığı öne sürülmüştür. Sonuçta bazal gangliyonlarda fazik DA etkisinin neden olduğu nöral öğrenme süreci beklenen sonuca göre gelecekteki davranışların seçimini etkiler. Mezensefalondaki dopaminerjik nöronların ödül düzeyi ile şartlanması ödül olasılığının öngörülmesini sağlar ve bazal gangliyonlarda DA serbestlenmesine neden olan bir mekanizma ile ödülle sonuçlanacak davranışlar ayrıştırılarak ön plana çıkar.

Bazal Gangliyonların İşlevinin Bozulduğu Durumlarda Ortaya Çıkan Semptomlar

Bazal gangliyonların işlevinin yapısal lezyon, metabolik ve toksik nedenler veya dejeneratif hastalıklar sonucunda bozulması halinde hipokinetik veya hiperkinetik hareket bozuklukları ortaya çıkar. Hipokinetik hareket bozukluğunun semptom kompleksi parkinsonizmin başat semptomu olan bradikinezinin fizyopatolojisi kortiko-bazal gangliyonlar-talamo-kortikal devrenin işlev bozukluğu ile açıklanmıştır. Yaygın kabul gören görüşe göre nigrostriatal yolağın striatum üzerindeki dopaminerjik kontrolü bozulunca bu yapının GPi üzerindeki odaklanmış inhibisyon etkisi ortadan kalkar ve hareketi başlatıp sürdürecek olan motor korteks alanındaki amaca yönelik hareketi sağlayacak bölgenin aktivasyonu gerçekleştirilemez. GPi'nin talamokortikal yolun bütünü ve sonuçta motor korteks üzerindeki tonik inhibitör etkisi ile bradikinezi ortaya çıkar[12]. Bradikinezi özgün olarak hareketin yavaşlamasını ifade etse de iradi ve otomatik hareketlerin fakirleşmesi ve genliğinin azalması (hipokinezi), hareketin başlatılmasında tutukluk (akinezi) durumlarını da içeren kapsayıcı bir terim olarak kullanılmaktadır. Bazal gangliyonları etkileyen hastalıklarda amaca yönelik eylemin seçimi ve bunu bozabilecek diğer eylemlerin baskılanması süreci de bozulabilir; örneğin Progresif Supranükleer Felç hastaları yemek yerken ve su içerken aynı anda nefes almayı sürdürmeye çalışabilirler ve bu durumda ölümcül olabilen aspirasyon pnömonisi gelişir.

Hiperkinetik hareket bozuklukları arasında yer alan distoni ve korenin patofizyolojisi parkinsonizm durumunda gerçekleşenin aksine talamo-kortikal yol üzerinde bazal gangliyonların baskılayıcı etkisinin azalması ile ilişkilendirilmiştir. Sonuçta motor korteksin inaktif olması gereken bölgelerinin inhibisyondan kurtulmaları ile bu hiperkinetik hareket bozuklukları ortaya çıkar.

Kortiko-bazal gangliyonlar-talamo-kortikal devrenin bileşenleri olan GPi'nin, putamenin ve talamusun lezyonu durumunda amaca yönelik hareketin oluşumunu sağlayacak olan talamus üzerindeki sınırlı bir alanın inhibisyondan kurtulması ve çevresindeki alanın inhibisyonu şeklindeki odaklanmış etki kaybolur ve motor korteksin gerekenden geniş bir alanı aktive olur[16]. Sonuçta istemli hareket sırasında hareketin kalitesini bozabilecek diğer kasların aktivitesi baskılanamaz. Bu durumda istenen hareket başlatılsa da agonist-antagonist kaslar eşzamanlı olarak kasılır, kas kasısı iradi hareketi gerçekleştirecek kaslar dışındaki komşu kaslara da yayılır (taşma fenomeni) ve distoni ortaya çıkar. Distoni devamlı veya aralıklı kas kasılmaları sonucunda gelişen anormal, sıklıkla aynı görünümde tekrarlayan hareket ve postürler olarak tanımlanır. Gözkapakları, ağız çevresi, dil gibi kraniyal yapılar, gövde ve ekstremitelerin bir eksen çevresinde dönme hareketi ile karakterizedir ve etkilediği beden bölümlerine göre sıklıkla yürüyüş ya da iradi hareketlerin gerçekleştirilmesi sırasında belirir.

Striatal inhibitör ara nöronlarının seçici inaktivasyonu durumunda direkt yolu oluşturan striatal dikenli projeksiyon nöronlarının aktivitesi artar ve GPİ ile SNr aşırı derecede baskılanır. Sonuç olarak talamokortikal yolun aktivitesi kontrol dışına çıkarak artar ve kore gibi anormal irade dışı hareketler belirir[17]. Kore kraniyal yapılar, gövde ve ekstremitelerde düzensiz, rasgele beliren sıçrayıcı hareketler ile karakterizedir. İradi hareketlerin düzeninin bozulmasına yol açar. Muayenede dilin dışarıda tutulması gibi bir hareketin sürdürülmesi sırasında ve muayene edenin parmaklarının aynı kuvvet ile tonik olarak sıkılması istendiğinde kavrama gücünde kesintiler olması karakteristik özelliklerindendir. STÇ lezyonlarında da GPi üzerindeki uyarıcı etki ortadan kalktığı için talamokortikal yol aşırı aktive olur. Genellikle tek taraflı olan STÇ lezyonlarından sonra bu nedenle karşı beden yarısında ballismus olarak isimlendirilen yüksek genlikli koreik hareketler ortaya çıkar.

Hipokinetik hareket bozuklukları arasında başat yer tutan Parkinson hastalığının belirtilerinden biri olsa da tremor bir pozitif semptom olup hiperkinetik hareket bozuklukları arasında en sık görülenidir. Bir beden bölgesinin ritmik, salınım şeklinde (osilatuvar) istemsiz hareketi olarak tanımlanır. Etkilediği beden bölgesi ve hangi durumda ortaya çıktığı dikkate alınarak sınıflanmaktadır. Etkilediği beden bölgesine göre baş, dudaklar, dil, çene, ses, ekstremite tremoru şeklinde görülebilir. Hangi durumda ortaya çıktığına göre istirahat, postüral, kinetik ve izometrik olarak ayrıştırılır. İstirahat tremoru özellikle Parkinson hastalığı başta olmak üzere parkinsonizm ile karakterize hastalıkların belirtileri arasındadır. Tüm tremor sendromlarının patofizyolojisinde talamus ve motor korteksin yer aldığı kabul edilmektedir. Aksiyon tremoru durumunda serebellum ön planda rol üstlenirken Parkinson hastalığının istirahat tremorunun başlama aşamasında ise bazal gangliyonların rolünün olduğu ileri sürülmüştür.[18]

Tikler kısa süreli, kişiye özgü belirli biçimlerde tekrarlayan, içinde bulunulan durum ile uyumlu olmayan anormal hareketler (motor tikler) ve sesler (vokal tikler) olarak tarif edilir. Tik bozukluğu olan bireylerin bir kısmında motor tik ortaya çıkmadan önce dürtü olarak da tanımlanabilen bir his tanımlanır. Tiklerin bir diğer özelliği ise iradi olarak baskılanabilmeleridir. Tiklerin iradi hareketler ile benzerliği ve istemli olarak baskılanabilmeleri amaca yönelik hareketler ile aynı mekanizma üzerinden, kortiko-bazal gangliyonlar-talamo-kortikal devrenin işlevi sonucunda geliştiklerini düşündürmektedir. Motor ve vokal tikler ile karakterize Tourette sendromu olan kimselerde yapılan postmortem incelemelerde hareket ile ilişkili dorsal striatumda GABA içeren ara internöronların sayısının azalmış, GPi'de ise artmış bulunması bazal gangliyonların hareket ile ilişkili beyin korteksi alanları üzerindeki baskılayıcı etkisinin azalmış olduğunu gösteren verilerdir.[19]

Kortiko-bazal gangliyonlar-talamo-kortikal devrenin işlev bozukluğunun distoni, kore, tremor ve tik bozukluğu gibi hiperkinetik hareket bozukluklarının fizyopatolojisindeki yerini destekleyen önemli bir veri de tedavide GPi ve talamusa uygulanan derin beyin uyarımının faydalı oluşudur.[20]

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, Prasad S, Ataxia and Disorders of Cerebellar Function. In: Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, Prasad S. *Adams and Victor's Principles of Neurology.* 11 th ed. Mc Graw Hill Education; 2019. P. 115-126.
2. Benarroch EE, Cutsforth-Gregory JK, Flemming KD, Motor System. In: Benarroch EE, Cutsforth-Gregory JK, Flemming KD. *Mayo Clinic Medical Neurosciences.* 6 th ed. Mayo Clinic Scientific Press & Oxford University Press; 2018. P. 518-537. **[Crossref]**
3. Bastian AJ, Lisberger SG, Cerebellum. In: Kandel ER, Koester JD, Mack SH, Siegelbaum SA, eds. *Principles of Neural Science*. 6 th ed. Mc Graw Hill; 2021. P. 908-931.
4. Martin JH, The Cerebellum. In: *Neuroanatomy.* Text and Atlas. 5 th ed. Mc Graw Hill; 2021. P. 277-301
5. Wolpert DM, Bastian AJ, Principles of Sensorimotor Control. In: Kandel ER, Koester JD, Mack SH, Siegelbaum SA, eds. *Principles of Neural Science*. 6 th ed. Mc Graw Hill; 2021. P. 713-736.
6. D'Angelo E. Physiology of the cerebellum. *Handb Clin Neurol.* 2018;154:85-108. **[Crossref]**
7. Redgrave P, Costa RM, The Basal Ganglia. In: Kandel ER, Koester JD, Mack SH, Siegelbaum SA, eds. *Principles of Neural Science*. 6th ed. Mc Graw Hill; 2021. p. 932-952.
8. Grillner S, Robertson B, Kotaleski JH. Basal Ganglia-A Motion Perspective. Compr Physiol. 2020 Sep 24;10(4):1241-1275. **[Crossref]**
9. DeLong M, Wichmann T. Update on models of basal ganglia function and dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 Dec;15 Suppl 3(0 3): S237-40. **[Crossref]**
10. Nambu A. *Somatotopic organization of the primate Basal Ganglia.* Front Neuroanat. 2011 Apr 20; 5:26. **[Crossref]**
11. Grillner S, Thompson WS. Basal ganglia reign through downstream control of motor centers in midbrain and brain stem while updating cortex with efference copy information. *Neuron.* 2021 May 19;109(10):1587-1589. **[Crossref]**
12. Mink JW, Functional Organization of the Basal Ganglia. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*, 6th ed. Wolters Kluwer; 2015. P. 32-44.
13. McElvain LE, Chen Y, Moore JD, Brigidi GS, Bloodgood BL, Lim BK et al. Specific populations of basal ganglia output neurons target distinct brain stem areas while collateralizing throughout the diencephalon. *Neuron.* 2021 May 19;109(10):1721-1738. **[Crossref]**
14. Beck S, Hallett M. Surround inhibition in the motor system. *Exp Brain Res.* 2011 Apr;210(2):165-72. **[Crossref]**
15. Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Monsma FJ Jr, et al. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science.* 1990 Dec 7;250(4986):1429-32. **[Crossref]**
16. Mink JW. Basal ganglia mechanisms in action selection, plasticity, and dystonia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018 Mar;22(2):225-229. **[Crossref]**
17. Mink JW. The Basal Ganglia and involuntary movements: impaired inhibition of competing motor patterns. *Arch Neurol.* 2003 Oct;60(10):1365-8. **[Crossref]**
18. Buijink AWG, van Rootselaar AF, Helmich RC. Connecting tremors - a circuits perspective. *Curr Opin Neurol.* 2022 Aug 1;35(4):518-524. **[Crossref]**
19. Ganos C, Roessner V, Münchau A. The functional anatomy of Gilles de la Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013 Jul;37(6):1050-62. **[Crossref]**
20. di Biase L, Munhoz RP. Deep brain stimulation for the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Expert Rev Neurother.* 2016 Sep;16(9):1067-1078. **[Crossref]**

BÖLÜM 4
SOMATOSENSORYAL SİSTEM

Uygur TANRIVERDİ
Feray KARAALİ SAVRUN

DOI: 10.5152/8304

Somatosensoryal Sistem

The Somatosensory System

BÖLÜM HAKKINDA

Somatosensoriyal sistem, vücudun dış dünyadan aldığı dokunma, basınç, sıcaklık ve ağrı gibi duyusal bilgileri işleyen bir sistemdir. Bu sistem, deri, kaslar, eklemler ve iç organlar gibi çeşitli dokularda bulunan duyu reseptörleri aracılığıyla duyusal bilgileri alır ve merkezi sinir sistemi tarafından işlenir.

Anahtar kelimeler: Somatosensoriyal sistem, duyu, nöroanatomi

ABOUT the CHAPTER

The somatosensory system is responsible for processing sensory information such as touch, pressure, temperature, and pain from the external world. This system receives sensory input through receptors located in various tissues such as the skin, muscles, joints, and internal organs, and processes this information within the central nervous system.

Keywords: somatosensory system, sensation, neuroanatomy

Periferik sinir sisteminin fonksiyonel bir alt grubu olarak değerlendirilen somatosensoryal sistem, dokunma, sıcaklık, pozisyon ve ağrı duyumunun algılanmasını ve santral sinir sistemine iletilmesini sağlayan yapıların hepsini ifade etmektedir. Cilt, iç organ ve eklemlerde yer alan çeşitli reseptörlerin aktivasyonu ile oluşan jeneratör potansiyeller, eşik değere ulaşarak periferik duysal sinirde aksiyon potansiyelini oluşturur. Oluşan aksiyon potansiyeli periferik siniri izleyerek spinal kord veya beyin sapında nöron değiştirerek santral sinir sistemi içerisinde ilgili alanlara iletilir.[1]

Somatik duyular fizyolojik olarak; taktil ve pozisyon duyusunu içeren mekanoreseptif somatik duyular, sıcak ve soğuk duyusunu içeren termoreseptif duyular ile doku hasarı ile aktive olan ağrı duyusu şeklinde üç tipte incelenebilir. Ayrıca vücut yüzeyinden gelen uyarıların eksteroreseptif, vücudun fiziksel konumunu yansıtan uyarıların proprioseptif, iç organlardan gelen duyuların viseral duyu olarak isimlendirildiği sınıflama da mevcuttur.[1]

Vücudun çeşitli yerlerinde konumlanmış reseptörler tekrarlayan uyarılara karşı birbirilerinden farklı adaptasyon yeteneklerine sahiptir ve eşik değerleri ile uyarıyı algılama aralıkları farklılık göstermektedir. Bu sayede hem tonik hem de fazik fiziksel uyarıların vücut tarafından algılanabilmesi veya süreğen uyarılara karşı duyarsızlaşması mümkün olmaktadır. Ayrıca uyarının şiddetine göre periferik sinirlerde oluşan aksiyon potansiyelleri temporal ya da uzamsal sumasyona uğrayarak etki gücünü arttırabilmektedir.

Reseptörler

Serbest sinir uçları: Ağrı ve güçlü dokunma duyusunda görev alırlar. Etrafında kapsül bulunmamaktadır. İnce myelinli veya myelinsiz aksonlara uyarıyı iletirler.

Merkel diski: Dokunma duyusunu myelinli aksonlara iletir. Kapsülü bulunmamaktadır ve serbest sinir uçları ile de yakın komşulukta bulunur. Yavaş adaptasyon gösteren mekanoreseptörlerdir ve geç yorulurlar.

Ruffini cisimcikleri: Yavaş adaptosyon gösteren kapsüllü mekanereseptörlerdir. Ligament ve tendonlarda da bulunurlar. Özellikle gerilmeye duyarlıdırlar. Termoreseptör olarak da görev aldığı düşünülmektedir.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Uygur Tanrıverdi
Feray Karaali Savrun

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: feray@iuc.edu.tr
uygurtanriverdi@istanbul.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Tanrıverdi U, Savrun Karaali F. Somatosensoryal sistem. Siva A, Kızıltan M, Yeni, SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 34-37. Cilt I

Krause cisimcikleri: Dokunma ve termal uyarılara duyarlıdır ve küpsüllüdür.

Pacinian cisimciği: Dokunma ve vibrasyon duyusunu, kalın çaplı myelinli aksonlara iletirler. Etrafında çok katmanlı bir kapsül bulunur ve hızlı adaptasyon gösteren mekanoreseptörlerdir. Subkutanöz doku içerisinde bulunur.

Meissner cisimciği: Epidermisin altında dermal papilla içerisinde bulunur ve kapsülü vardır. Hızlı adaptosyon gösteren mekanoreseptörlerdir. Uyarıyı myelinli aksonlara iletirler. Parmak, avuç içi ve ayak tabanında sıklıkla bulunur.

Golgi tendon organı: Kas tendonunda bulunur ve kas kasılması ile aktive olurlar

Kas iğciği: İntarfusal kas liflerinden oluşan ve gama motor nöron tarafından inerve edilirler. Kasın gerilmesi ile aktive olurlar.

Periferik Duyu Sinirleri

Periferik duyu sinirleri "psödounipolar" yapısı ile diğer nöronlardan farklı bir yapıya sahiptir. Dorsal kök ganglionu ya da kranial sinir çekirdeklerinde yer alan nöron gövdesinden tek bir uzantı çıkar ve ikiye ayrılan bu uzantının bir kolu periferden gelen aksiyon potansiyelini diğer koluna ileterek merkezi sinir sistemine taşır.

Perferik sinirler, Erlanger-Gasser sınıflamasına göre ileti hızlarına göre değerlendirildiğinde üç farklı grup altında "A-B-C" harfleriyle değerlendirilir. (2) Sonraki yıllarda ise Lloyd, periferik duysal sinirleri 4 grupta incelendiği ve romen rakamlarının kullanıldığı (I-II-III-IV) yeni bir sınıflama ortaya koymuştur (Tablo 1).[3]

Tablo 1. Periferik sinirlerin sınıflaması

Grup	Çap (mm)	İleti hızı (m/sn)	Fonksiyon
Ia (Aα)	12-20	70-100	Proprisepsiyon (Kas iğciği)
Ib (Aα)	12-20	70-100	Proprisepsiyon (Golgi tendon organı)
II (Aβ)	5-12	30-70	Dokunma ve basınç, kas iğciği ile proprisepsiyon
III (Aδ)	2-5	10-30	Ağrı ve sıcaklık
IV (C)	0,5-2	0,5-2	Ağrı ve sıcaklık

Somatosensoryal Yolaklar

Yukarıda bahsedilen reseptörlerin oluşturduğu potansiyeller, duysal sinir lifleri aracılığıyla spinal sinirlerin arka kök ganglionuna uğradıktan sonra medulla spinalise giriş yaparlar. Hücre gövdesinin arka kök ganglionunda olduğu ve periferdeki uyarının medulla spinalise iletimini sağlayan bu sıranın ilk adımına birinci sıra nöronu da denmektedir. İkinci sıra nöronları, uyarıyı talamusa kadar iletirler ancak bulunduğu konum ve taşıdığı duyaya göre çaprazlaşması ve hücre gövdesinin bulunduğu alan farklılık göstermektedir. Talamusun ventral posterolateral nükleusundan postsantral girustaki kortekse uzanan lifler ise üçüncü sıra nöronları olarak isimlendirilmektedir.

Burada iki farklı sistemden bahsetmek mümkündür. Bunlar anterior ve lateral spinotalamik yolakların birlikte değerlendirildiği anterolateral sistem ile dorsal kolon-medial lemniskal yolaktır. Bu iki sistem kendi aralarında önemli farklara sahiptir. Dorsal kolon-medial lemniskal yolak kalın çaplı, myelinli nöronlardan meydana gelir ve 30-110 m/s hızla iletim yaparken anterolateral sistem daha küçük çaplı myelinli liflerden meydana gelir ve 2-40 m/s hızla iletim yaparlar. Ayrıca dorsal kolon-medial lemniskal yolakta duysal bilginin konumsal oryantasyonu anterolateral sisteme göre daha hassas şekilde ele alınmaktadır.[1]

Spinotalamik yolağın anterior kısmında kaba dokunma ve basınç lateral kısmında ise ağrı ve sıcaklık duyusu taşınır. Bu lifler genellikle medulla spinalise girdiği seviyeden bir veya iki spinal segment yukarısında Lissauer traktusu ile karşı tarafa geçerek nukleus proprius ya da substantia gelatinosada ikinci sıra nöronları ile sinaps yaparak yukarı doğru devam eder. Spinotalamik yolağın yukarı doğru çıkışında yeni eklenen lifler anteromediale doğru katılır. Bu nedenle sakral lifler lateralde servikal lifler ise mediale doğru yerleşim gösterir.

Dorsal kolon-medial lemniskal yolak diskriminatif dokunma, proprisepsiyon ve vibrasyon duyusunu taşır. Burada tüm spinal segment boyunca yer alan fasikulus gracilis ve torakal altıncı spinal segmentten itibaren yukarıda kalan lifleri taşıyan fasikulus cuneatus bulunmaktadır. İpsilateral olarak devam eden bu lifler medulla oblangata seviyesinde ikinci sıra nöronlarda sinaps yapar ve karşı tarafa geçerken sensoryal decussatio'yu meydana getirir. Sonrasında medial lemniskal yolak ile talamusun ventral posterolateral nükleusunda sinaps yapar ve üçüncü sıra nöronları ile postsantral girustaki kortekste sonlanır.

Medulla Spinalis Arka Boynuz Rexed Laminaları

Bror Rexed tarafından kediler üzerine yapılan çalışmalardan ismini alan Rexed laminaları medulla spinalisin gri cevherinin fonksiyonel olarak gruplanmasını sağlar. Bu laminalardan I-VI arası arka boynuzda yer almaktadır ve duysal girdilerle yakın ilişkilidir. Burada sadece arka boynuzda yer alan kısmı anlatılacaktır.

Lamina I (nukleus marginalis) dorsal boynuzun en dış kısmını oluşturur.

Lamina II, subtantia gelatinosa'ya karşılık gelir. Periferik reseptörlerden gelen ağrı ve sıcaklık uyarılarını taşıyan aksonlar hem Lamina I hem de II'de sinaps yapar ve anterior komissür aracılığıyla orta hattı geçer ve lateral spinotalamik yolağa katılır.

Lamina III – IV, nukleus proprius olarak isimlendirilir. Spinotalamik yolak burada sinaps yapar. Bu iki katman, vibrasyon ve basınç duyularını işlemeye yardımcı olur. Dorsal medial lemniskus yolunu kullanarak bilinçli proprioseptif uyarıcıları beyin korteksine taşırlar.

Lamina V, kutanöz, kas, mekanik ve viseral nosiseptör reseptörlerden gelen duysal afferentler, Lamina V'de işlenir. Yansıyan ağrı mekanizmasından da sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Lamina VI, dorsal hücre sütununun bazal bölgesindedir. Ağrı duyusu girdisi almamaktadır. Kasları ve eklemleri sinirlendiren geniş çaplı liflerden ve eklem hareketine ve kas gerilmesine duyarlı kas iğciklerinden girdi alarak bu bilgiyi kas tonusunun uygun şekilde modüle edilebileceği serebelluma iletir. Fleksiyon çekilme refleksi Lamina VI tarafından işlenir.

Embriyoloji

Ektodermden ayrılan nöral krest hücreleri periferik duysal sinir

sistemini oluşturur. Bu hücreler, hücre gövdeleri ve Schwann hücreleri ile periferik nöronlara yol açar. Bir çift dorsal kök gangliyonu kranialden kaudale doğru yedi çift servikal, on iki çift torasik, beş çitf lomber, beş çift sakral ve bir çift koksigeal dorsal kök gangliyonu oluşturur. Çalışmalar, dorsal kök ganglion hücrelerinin hayatta kalmasının ve farklılaşmasının, sinir büyüme faktörü, nörotrofin-3 ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) dahil olmak üzere nöral tüp tarafından salgılanan büyüme faktörlerine bağlı olduğunu göstermiştir.[4, 5] Tüm periferik sinirler başlangıçta bipolardır ancak sonrasında iki kutuplu süreç merkezi bir uzantı ile birleşir.

Klinik Özellikleri

Distal simetrik periferik polinöropatili hastalarda en sık yakınma duysal şikayetlerdir. Bu yakınmalar azalmış diskriminasyon, hipoestezi gibi negatif fenomenler yada nöropatik ağrı, parestezi, dizestesi gibi pozitif fenomenler olabilirler. Motor liflerin de etkilendiği polinöropatili olgularda da başlangıç semptomu duysal yakınmalar olabilmektedir.[6]

Anterolateral sistem ve dorsal kolon-medial lemniskal yolakta taşınan duysal bilginin farklı olması ve çaprazlarını farklı seviyelerde oluşturması sebebiyle spinal kordun bir yarımının hasarında (Brown-Sequard sendromu) ipsilateral spastik parezi ile birlikte ipsilateral vibrasyon, diskriminatif dokunma ve proprisepsiyon duyusunun kaybı ile kontralateral ağrı ve ısı duyusu kaybı izlenir.

Duysal kök ganglionunun psödounipolar yapıya sahip olması klinik elektrofizyolojik çalışmalarda da ayrı bir öneme sahiptir. Hücre gövdesinin proksimalinde meydana gelebilecek bir akson hasarında (örn. radikülopati) hasarın distalinde kalan nöron hücre gövdesi ve periferik akson lifleri, hastanın ilgili dermatoma yönelik duysal yakınmaları olmasına rağmen, sinir ileti incelemesinde normal bir duysal sinir aksiyon potansiyeli meydana getirecektir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Hall JE, Hall ME. *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book*: Elsevier Health Sciences; 2020.
2. Erlanger J, Gasser H. The action potential in fibers of slow conduction in spinal roots and somatic nerves. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1930;92(1):43-82. **[Crossref]**
3. Lloyd DP. Neuron patterns controlling transmission of ipsilateral hind limb reflexes in cat. *Journal of Neurophysiology*. 1943;6(4):293-315. **[Crossref]**
4. Yuan Q, Sun L, Yu H, An C. Human microvascular endothelial cell promotes the development of dorsal root ganglion neurons via BDNF pathway in a co-culture system. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2017;81(7):1335-42. **[Crossref]**
5. Chao YC, Xie F, Li X, Guo R, Yang N, Zhang C, et al. Demethylation regulation of BDNF gene expression in dorsal root ganglion neurons is implicated in opioid-induced pain hypersensitivity in rats. *Neurochem Int*. 2016;97:91-8. **[Crossref]**
6. Daroff RB, Bradley WG. *Bradley's Neurology in Clinical Practice: Neurological disorders*. Vol. 2: Saunders; 2012.

BÖLÜM 5
AĞRI YOLAKLARI

Feray KARAALİ SAVRUN

DOI: 10.5152/8305

Ağrı Yolakları

The Somatosensory System

BÖLÜM HAKKINDA

Ağrı yolakları, vücudumuzda meydana gelen ağrı sinyallerinin taşındığı sinir yollarıdır. Bu yolaklar, periferik sinirler aracılığıyla başlar ve omurilik boyunca yükselir, ardından beyne doğru iletilir. Burada, ağrı duyusu beyin tarafından işlenir ve değerlendirilir. Ağrı, vücutta meydana gelen bir hasar veya uyarıcıya tepki olarak ortaya çıkar ve vücudu korumak için önemli bir rol oynar.

Anahtar kelimeler: Ağrı, nosisepsiyon, nöroanatomi

ABOUT the CHAPTER

Pain pathways are the nerve pathways through which pain signals are transmitted in our body. These pathways begin with peripheral nerves and ascend through the spinal cord before being conveyed to the brain. Here, the sensation of pain is processed and interpreted. Pain arises as a response to injury or stimulation in the body and plays a crucial role in protecting the body.

Keywords: Pain, nociception, neuroanatomy

Ağrı Nedir?

Kelime anlamı yani "Poena" ceza, işkence, intikam anlamına gelen ağrı; Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği tarafından "Vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanır şekilde algılanan, dokuları tahrip eden veya etme potansiyeli olan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle de ilgili, hoş olmayan emosyonel bir duyum ve davranış şekli" olarak tanımlanmıştır. Tanımdan da anlaşılacağı gibi ağrı ile ilgili anatomik yapıları basit bir duyu yolları anatomisi ile açıklamaya çalışmak ağrı modülasyonu veya matriksi gibi çok önemli kavramları ihmal etmemize neden olacaktır. Ağrı nöroanatomisini:

1. Nosisepsiyon
2. Medulla Spinalis
3. Assendan Nosiseptif Yol
4. Kortikal Ağrı Bölgesi (Matriks)
5. Ağrı Modülasyonu

şeklinde bölümlere ayırarak incelemek yukarıdaki ağrı tanımına hakkını tam olarak veren bir yöntem olacaktır.

Nosisepsiyon

Ağrının agılanması yani nosisepsiyon periferde yerleşen özelleşmiş reseptörlerin aşırı sıcak veya soğuğa, yoğun mekanik veya kimyasal uyarıya verdiği cevaba bağlıdır (Şekil 1). Nosiseptörler serbest sinir uçlarıdır ve hücre gövdeleri vücutta dorsal spinal ganglionda, yüzde ise trigeminal ganglionda yerleşmiştir.

Nosiseptörler ancak bir uyarı zarar verici eşiğe ulaşınca aktive olur. Nosiseptör cevabı uyarının şiddeti arttıkça çoğalır. Sürekli nosiseptif uyarı ağrı eşiğini düşürür bu fenomene sensitizasyon denir.

Nosiseptörlerin termal olarak uyarılması: İnsanda 43 ∞C civarı sıcaklık bir tür voltaja bağımlı reseptör olan TRPV1 (transient receptor potential), 25 ∞C civarı sıcaklık ise TRPM8 (transient receptor potential menthol) reseptörlerini uyarır. TRPV1 reseptörü bir

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Feray Karaali Savrun

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: feray@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Savrun Karaali F. Ağrı yolakları. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 38-41. Cilt I

tür acı biberin yapısında bulunan kapsaisin; TRPM8 ise mentol ile uyarılabilir.

Mekanik olarak hafif dokunma nosisepsiyona neden olmaz ancak yoğun doku hasarına yol açan ya da açma potansiyeli olan mekanik uyarılar ağrı olarak algılanır.

Şekil 1'de görüldüğü gibi dermisdeki mekanik, termal vb reseptörler yanında epidermisde serbest sinir uçları da bulunmaktadır ve bu yapılar doku hasarı (bradikinin, prostaglandin, 5-HT-serotonin-, K) veya nosiseptörlerin uyarılması ile oluşan kimyasal maddelerle (glutamat, P Maddesi, ve Kalsitonin Geni ile İlişkili Peptid) uyarılarak nosisepsiyona neden olur.

Nosiseptörler ile ilişkili başlıca iki tip sinir lifi vardır: Aδ ve C lifleri. Miyelinli Aδ lifleri lokalize edilebilen, keskin "birincil" ağrıdan sorumludur ve yoğun mekanik uyarı ve termal (aşırı sıcak/soğuk) uyarıya cevap verir. Miyelinsiz C lifleri kesin lokalizasyonu yapılamayan, yaygın "ikincil" ağrıdan sorumludur ve mekanik, termal ve kimyasal uyarıya cevap verir. Her iki tip nosiseptif lifler nörotransmitter olarak glutamat, P Maddesi (SP) ve Kalsitonin Geni ile İlişkili Peptidi (CGRP) kullanır. Bu nörotransmitterler DKG'da üretilir ve nosiseptör uyarıldığında medulla spinalisdeki sinapslardan salınır. Bu salınım bir yandan ağrılı uyarının merkezi sinir sistemine (MSS) ulaşmasına neden olurken bir yandan periferde kızarıklık, şişlik ve hassasiyet gibi ağrının klasik işaretlerini oluşturur.[1]

Medulla Spinalis

Periferik reseptörlerden Aδ ve C lifleri ile taşınan ağrılı uyaranlar ile Aβ lifleri ile taşınan ağrısız (dokunma, propriyosepsiyon ve vibrasyon gibi) uyarılar, dorsal spinal giriş (DSG) yoluyla spinal kordun arka boynuzundaki 8 farklı lamina katmanına ulaşırlar. Aδ ve C liflerinin sinaptik hedefi I. lamina içindeki nosiseptif-spesifik (NS) hücrelerdir (bu hücreler sadece Aδ ve C lifleriyle sinaps yaparlar) ve V. lamina içindeki geniş dinamik aralıklı (WDR) nöronlardır. WDR nöronları, ağrısız uyarıları taşıyan Aβ lifleriyle de sinaps yaparlar.

Medulla spinalis arka boynuzundaki sinapslar eksitatördür ve nörotransmitter olarak glutamat (reseptörleri; **AMPA:** α-amino-3hidroksi-5-metil-4-izoksazol propionik asit ve **NMDA**: N-metil-D-aspartik asit), SP (reseptörü; NK1) ve CGRP (reseptörü; CGRP) dir.[1]

C liflerinin uzun süreli veya aşırı nosiseptif uyarısı ile WDR nöronların glutamat, SP ve GCRP nedeni ile sürekli eksitasyona maruz kalması bir süre sonra C lifleri ile taşınan nosiseptif girdiler artmasına, WDR nöron uyarı eşiğinin düşmesine ve uyarılan WDR alanının genişlemesine neden olarak santral sensitizasyona yol açar. Bu durum klinikte karşımıza hiperaljezi veya allodini olarak çıkar ve aslında ağrılı dokuyu başka bir fiziksel hasardan koruma amaçlanır.

Assendan Nosiseptif Yol

Medulla spinalis laminalarından kaynaklanan bütün uyarılar talamusa anterolateral sistem yolu ile ulaşır. Ağrılı uyarıların talamusa projeksiyonunda ise bu sistemi lateral duyusal-ayırt edici ve medial affektif-motivasyonel yol olarak iki bölümde incelemek gerekir.[1]

Lateral duyusal-ayırt edici yol: Neospinotalamik yol olarak da bilinir. Arka boynuzdaki lamina I, IV, V, NS ve WDR nöronlardan başlar, anterior komissürü çaprazlayarak talamusun ventroposterolateral (VPL) veya ventroposteromedial (VPM) trigeminal nukleusda 3. sinapsını yaparak somatosensoriyal kortekse projekte olur. İyi lokalize, keskin "Birincil" ağrıdan sorumludur. Hasta şikayetini "Sol kolumda şiddetli bir ağrı var" şeklinde ifade eder.

Medial affektif-motivasyonel yol: Paleospinotalamik yol olrak da isimlendirilir. Retiküler formasyon, orta beyin, talamus, hipotalamus ve limbik sistemden oluşur. Ağrıya emosyonel ve viseral yanıttan; künt, iyi lokalize olmayan "ikincil"ağrıdan sorumludur. Ağrı modülasyonunda görev yapar. Hasta şikayetini "Ah bu acıttı" gibi daha farklı bir şekilde ifade eder.

Projekte olduğu yere göre çeşitli bölümlere ayrılır:

Spinoretiküler yol, C liflerinden oluşur. Ağrıya motor cevabı oluşturur.

Ağrı modülasyonunda görevli noradrenerjik lokus seruleus, serotonerjik rafe nükleusu ve opioid reseptörlerinin olduğu rostral anteromedial medullaya projekte olur.

Spinomesensefalik yol, Periaquaduktal gri madde (PAG) ve superior kollikulus gibi ağrı modulasyonunda görevli orta beyin yapılarına projekte olur. PAG'nin limbik sistem ve hipotalamus ile etkileşimi ağrı deneyimi ve emosyonel cevapta önemlidir.

Spinotektal yol, superior kollikulusun derin tabakalarında sonlanır. Üst vücut yarısı, baş ve özellikle gözlerin ağrılı bölgeye yönelmesini sağlar.

Spinohipotalamik yol, hipotalamusda sonlanır. Kardiyovasküler-endokrin otonomik ve refleks yanıtlara; kortizol ve epinefrin gibi stres hormonlarının salgılanmasına neden olur.

Spinolimbik yol, anterior singulat girus, amigdala, kortikal assosiasyon bölgelerine projekte olur. Ağrıya emosyonel yanıt ve nöradrenerjik nöron aktivasyonu ile uyanıklık düzeyi üzerine etkilidir.

Kortikal Ağrı Bölgesi (Matriks)

Nosiseptif uyarılar korteksde pek çok bölgeyi aktive eder yani beyinde tek bir "ağrı merkezi" yoktur. Ağrı matriksi medial ve lateral talamik yapılardan kortekse uzanan projeksiyonlarına göre yine medial ve lateral sistem olarak ikiye ayrılır.[1]

Lateral ağrı sistemi talamusdaki VPL ve VPM nükleusundan kaynaklanır ve primer ve sekonder somatosensoriyal kortekse projekte olur. Ağrının lokalizasyonun ve şiddetinin belirlenmesinde görev yapar.

Medial ağrı sistemi anterior singulat korteks, insula, amigdala ve hipotalamus gibi daha medial kortikal yapılardan oluşur. "Ağrı çekme"nin affektif, bilişsel ve motivasyonel yönüyle ilişkilidir.

Ağrı Modülasyonu

Ağrı deneyimi bireye özgüdür. Yaş, cinsiyet, kültür, inanç, uyum sağlama yeteneği ve önceki deneyimlerden etkilenir. Ağrı eşiği yani acı hissetmeden önce gereken ağrı uyarımı miktarı; ağrı toleransı yani kişinin tahammül edebileceği ağrı şiddeti son derece

göreceli kavramlardır. Ağrıyı bu derece kişiye özgü yapan nedenlerden birisiide ağrı modülasyonunda görevli yapılardır.

Kapı kontrol teorisi, ağrı modülasyonunda temel bir rol oynayan beyin sapından gelen yolları, özellikle periakuaduktal gri madde ve retiküler formasyon (lokus seruleus-rafe nukleusu), ve endojen opioid sistemini vurgular.

1965 yılında Melzack ve Wall tarafından öne sürülen bu teoriye göre, ağrılı uyarılar algılanmadan önce "kapı kontrolü" mekanizmasıyla karşılaşır. Bu teorinin açıklanmasında, spinal kordun arka boynuzundaki II., III. ve V. laminalar önemlidir. II ve III. laminalardaki hücreler, substantia gelatinosa'yı (SG) oluşturur ve periferik reseptörlerden gelen çoğu afferent lif burada sonlanır. Bu hücreler, V. lamina tarafına gidecek olan uyarıları düzenler ve kontrol eder. Bunu yaparken, V. lamina içinde bulunan ve duyusal bilgiyi daha üst yapılarına ileten projeksiyon hücrelerini frenleyerek yaparlar. SG hücrelerinin uyarılması frenleyici etkiyi artırırken, inhibe edilmesi azaltır. Yani, afferent sinirlerle taşınan uyarıların V. laminaa ulaşması SG hücreleri tarafından düzenlenir ve SG hücreleri P hücrelerine frenleyici etki yapar. "Kapı," Aβ (kalın), Aδ ve C liflerinin (ince) aktiviteleri tarafından kontrol edilir. Kalın lifler, SG hücrelerini uyararak iletimi inhibe eder ve kapıyı kapatırken, ince lifler SG hücrelerini inhibe ederek iletimi kolaylaştırır, yani kapıyı açar.

Lamina V'deki P hücreleri, ağrının talamusa ve kortekse taşınmasından sorumludur ve ağrının algılanmasında önemli bir rol oynarlar. Dokunma ve ısı duyularını taşıyan kalın lifler, hem SG hem de P hücrelerini uyarır. Bu şekilde uyarılan SG hücreleri, P hücrelerini inhibe eder ve bu etki kısa sürer. Ağrılı uyarıcıları taşıyan ince lifler, SG hücrelerini inhibe ederken, P hücrelerini uyarır. Bu uyarılar daha şiddetli ve uzun süreli olabilir.

Ağrının periferik sinir stimülasyonu, olumlu fiziksel, duygusal ve zihinsel durumlar, ağrının algılanma düzeyini azaltarak kapıyı kapatır. Olumsuz fiziksel, duygusal ve zihinsel durumlar ise ağrının algılanmasını kolaylaştırarak kapıyı açar.

Ağrı modülasyonunda görev alan en önemli yapılar, beyin sapından gelen yollardır: Periaquaduktal gri madde (PAG), retiküler formasyon, lokus seruleus ve rafe nukleusu. Bu yapılar, glutamat, norepinefrin ve serotonin gibi nörotransmitterleri kullanır. Bu bölgelerden gelen inhibe edici sinyaller, spinal kordun arka boynuzunun yüzeyel laminalarında (lamina I, II, V) sonlanır. Spinal korda inen inhibe edici sistem liflerinin PAG'dan gelenleri azdır. Esas olan, pons ve RVM'den gelen inhibisyon bilgisidir. Bu bilgi, RVM'den serotonerjik nöronlarla (serotonin kullanılarak) ve pons'dan noradrenerjik nöronlarla (noradrenalin ile) spinal korda projekte edilir. Serotonin, nosiseptif bilgiyi doğrudan spinotalamik hücrelere veya enkefalinerjik inhibe edici ara nöronlar aracılığıyla inhibe eder. Noradrenerjik inhibisyon ise spinal kordun arka boynuzundaki alfa-2 adrenerjik reseptörler aracılığıyla gerçekleşir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Krebs C, Weinberg J, Akesson E. *Neuroscience: Lippincott's Illustrated Reviews*. Series Ed.: Harvey RA. Lippincott Williams & Wilkins, 2012 Baltimore & Philadelphia, USA

BÖLÜM 6
OTONOM SİNİR SİSTEMİ VE BOZUKLUKLARI

Feray KARAALİ SAVRUN

DOI: 10.5152/8306

Otonom Sinir Sistemi ve Bozuklukları

Autonomic Nervous System and Disorders

BÖLÜM HAKKINDA

Otonom sinir sistemi (OSS), vücudun çeşitli fonksiyonlarını düzenleyen eferent sinir sistemidir. Bu sistemdeki bozukluklar, disotonomiler olarak adlandırılır. Disotonomiler, primer (etiyolojisi belirsiz) ve sekonder (belirli bir hastalığa bağlı) olmak üzere iki ana grupta incelenir. Semptomlar genellikle çeşitlidir ve yaşa, hastalığa ve etkilenen sisteme bağlı olarak değişir.

Anahtar kelimeler: Otonom sinir sistemi, parasempatik sistem, sempatik sistem, disotonomi

ABOUT the CHAPTER

The autonomic nervous system (ANS) is the efferent nervous system that regulates various bodily functions. Disorders of this system are referred to as dysautonomias. Dysautonomias are classified into two main groups: primary (of unknown etiology) and secondary (associated with specific diseases). Symptoms typically vary and depend on age, disease, and the affected system.

Keywords: Autonomic nervous system, parasympathetic system, sympathetic system, dysautonomia

Otonom sinir sistemi (OSS), vücudun çeşitli bölgelerine yayılan eferent sinir sistemidir. Bu sistemdeki işlev bozuklukları veya yetersizliklerine "disotonomiler" adı verilir. Somatomotor sinir sistemi sadece çizgili kasları kontrol ederken, OSS tüm damar sistemini, düz kasları, kalbi ve salgı bezlerini kontrol eder. Sempatik ve parasempatik olmak üzere iki ana bölümden oluşur (Şekil 1 ve 2). Hem merkezi (hipotalamus ve limbik sistem) hem de periferik bölgelerde bulunur. İstem dışı olarak çalışırlar. Merkezî sinir sistemi dışına çıktıktan sonra ilgili ganglion veya pleksusta sinaps yaparak nöroeffektör kavşağında sonlanırlar. Sempatik ve parasempatik sistemin benzerlikleri ve farklılıkları Tablo 1'de gösterilmiştir.[1]

Otonom sinir sistemi bozuklukları, etiyolojik olarak tanımlanamayan primer ve belirli bir hastalığa bağlı olarak gelişen sekonder disotonomiler olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Tablo 2, otonom sinir sistemi hastalıklarının etiyolojik sınıflandırmasını göstermektedir. Bu bozukluklar her yaşta ortaya çıkabilir. Bebeklik ve çocukluk döneminde genellikle genetik, doğumsal, enfeksiyöz ve iltihabi nedenler gibi etiyolojik faktörler disotonomiye yol açar. Toksik-metabolik, kanserle ilgili, dejeneratif ve bağ dokusu hastalıkları gibi nedenler ise genellikle yetişkinlik veya ileri yaşlarda otonom sinir sistemi bozukluğuna neden olur. Yukarıda bahsedilen durumlar genellikle genel bir otonom sinir sistemi bozukluğuna yol açar, ancak bölgesel otonom fonksiyon bozuklukları da mevcuttur. Bunlar arasında Horner sendromu, Holmes-Adie pupili, yemek yerken gözyaşı salgılanması (Bogorad sendromu), yemek yerken yüzde terleme (Frey sendromu), refleks sempatik distrofi, idiyopatik el veya koltuk altı terlemesi (hiperhidrozis) ve Tripanoma kruzi enfeksiyonuna bağlı Chagas hastalığı yer alır. Otonom sinir sistemi bozuklukları, etiyolojilerine bağlı olarak geçici veya kalıcı olabilir. Bazı disotonomiler ise nöbetler halinde olabilir, örneğin idrar yapma, öksürme, yutma nöbetleri, vazovagal senkop ve karotis sinüs hipersensitivitesine bağlı senkop gibi. Temporal ve frontal kaynaklı epilepsi nöbetleri sırasında veya sonrasında otonomik semptomlar ve bulgular ortaya çıkabilir, ancak bunlar genellikle disotonomi olarak sınıflandırılmaz.

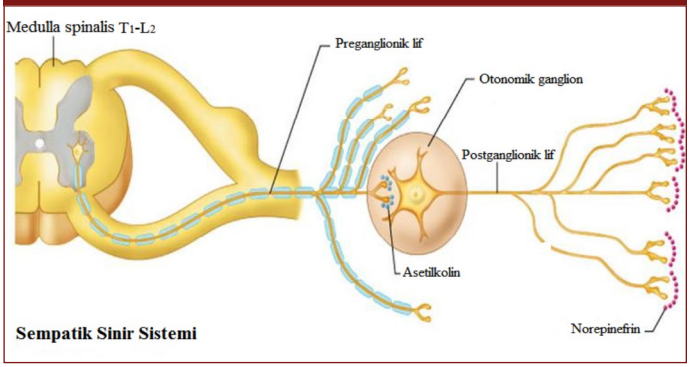
CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Feray Karaali Savrun

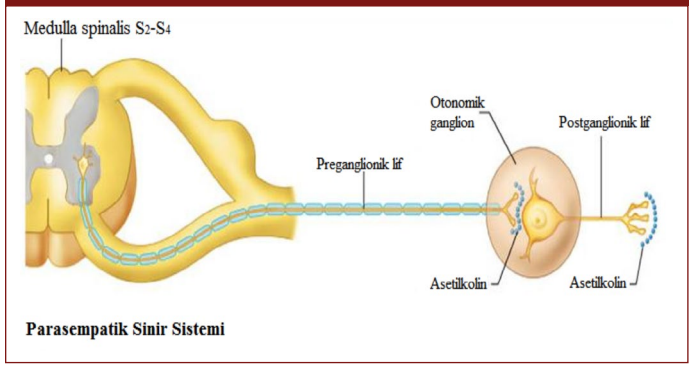
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: feray@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Savrun Karaali F. Ağrı yolakları. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 42-47. Cilt I

Şekil 1. Sempatik sinir sistemi



Şekil 2. Parasempatik sinir sistemi



Tablo 1. Otonom Sinir Sisteminin Bölümleri

SEMPATİK	PARASEMPATİK
Preganglionik nöronlar T1-L2 spinal segmentin lateral gri cevherinde bulunur	Preganglionik nöronlar beyin sapı (III., VII., IX. ve X. kranial sinir) ve S2-S4 spinal segment lateral gri cevherin bulunur
Ganglionlar spinal segmente yakındır, preganglionik lifler kısa ve çoğu miyelinlidir	Ganglionlar spinal hedef dokuya yakındır, preganglionik lifler uzun ve çoğu miyelinlidir
Preganglionik liflerden asetil kolin salgılanır ve ganglionlardaki nikotinik reseptörler üzerine etkilidir	Preganglionik liflerden asetil kolin salgılanır ve ganglionlardaki nikotinik reseptörler üzerine etkilidir
Postganglionik liflerin çoğundan norepinefrin (sürrenal medullada epinefrin) salgılanır ve adrenerjik reseptörler üzerine etkilidir	Postganglionik liflerden asetil kolin salgılanır ve muskarinik reseptörler üzerine etkilidir
Sinirsel kısım dışında endokrin (adrenal medulla) kısmı da vardır	Endokrin kısmı yoktur.
Bütün sistem aynı anda çalışır.	Sistemi oluşturan birimler birbirinden bağımsız çalışabilir.
Karşı koyma veya kaçma (fight or flight) davranışı sırasında bir bütün olarak aktive edilir	İstirahat ve uyku sırasında etkinlik kazanır; sindirimin ve eksileni yerine koyucu metabolik olayların düzenlemesi, atıkların boşaltılması gibi durumlarda aktive olur.

Tablo 2. Disotonomilerin Etiyolojik Sınıflaması

PRİMER

Akut ve subakut disotonomiler
Pandisotonomi
Saf kolinerjik disotonomi
- Postural hipotansiyon olmaksızın disotonomi
- Postural ortostatik taşikardi sendromu (POTS)
- Gastrointestinal motilite bozukluğu

Nörolojik bulgularla birlikteliği olan pandisotonomi

Kronik otonomik yetmezlik sendromları
Saf otonomik yetmezlik

SEKONDER

Konjenital
"Nerve growth faktör" yetmezliği
Anhidrotik ektodermal displazi: Xq12
Aniridia: 11p13
Biemond konjenital anestezi
Dopamine β-Hidroksilaz eksikliği: 9q34
Herediter sensoriyal-otonomik nöropati (HSAN) 2: 12p13
HSAN 3 (Riley-Day): 9q31
HSAN 4: TRKA/NGFR; 1q23
HSAN 6: DST; 6p12
Hirschsprung's konjenital megakolon
Hipovantilasyon
Lakrimasyon yokluğu
Viseral miyopati & eksternal oftalmopleji

Herediter
Otozomal dominant geçiş
- Ailesel amiloid nöropati
- Porfiri

Otozomal resesif geçiş
- Ailesel disotonomi (Riley-Day Sendromu)
- Dopamin β hidroksilaz eksikliği
- Tangier disease: ABC1; 9q31
- Aromatik L-amino asit dekarboksilaz eksikliği

X'e bağlı geçiş
- Fabry Hastalığı

Rett syndrome: MECP2; Xq28

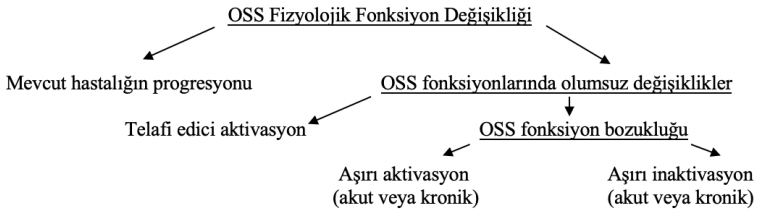
Tablo 2. Disotonomilerin Etiyolojik Sınıflaması (devamı)

PRİMER	
Metabolik Diyabetes mellitus Kronik renal yetmezlik Kronik karaciğer hastalıkları B12 vitamin eksikliği Alkol kullanımına bağlı	**Enfeksiyonlar** Tetanus Botulism HIV Tripanozoma kruzi: Chagas hastalığı Fatal ailesel insomni Lepra Sistemik difteri
İnflamatuvar Guillain-Barré sendromu Transvers miyelit	**Konnektif doku hastalıkları** Romatoid artrit Sistemik lupus eritromatosus Sjögren sendromu Mikst konnektif doku hastalıkları
Neoplaziler Özellikle üçüncü ventrikül veya beyin sapı bölgesi tümörleri Paraneoplastik: Asetilkolin reseptörünün α3 subunitine karşı gelişen Ig G, enterik nöropati, LEMS	**İlaç ve toksinler** Polinöropati yaparak disotonomiye neden olanlar Å| İlaçlar: Alkol, amiodaron, sisplatin, siklosporin A, perheksilin, taksol, vinkristin Metaller: Arsenik, civa, talyum Å| Toksinler: Akrilamid, hegzakarbonlar Hücresel fonksiyon bozukluğu yapanlar: Farmakolojik Å| Sempatik aktiviteyi azaltanlar: Sempatik nöron: Guanetidin, bethanidin α-adrenosptör blokajı: Fenoksibenzamin, prazosin β-adrenoseptör blokajı: Propranolol, timolol Å| Sempatik aktiviteyi artıranlar: Tiramin, monoamin oksidaz inhibitörleri, monoamine oxidase inhibitors β-adrenoseptor uyarıcıları (isoprenalin) Å| Parasempatik aktiviteyi azaltanlar: Botulinum toksin Antikolinerjikler:Atropin, probantin Anti-aritmikler: Disopiramid Å| Parasempatik aktiviteyi artıranlar Kolinomimetikler: Karbakol, mantarlar, muskarin Antikolinesterazlar:Piridostigmin,neostigmin,organofosfat Å| Otonom aktivasyon yaratanlar Nöroleptik malign sendrom Serotonin sendromu
Nörodejeneratif Hastalıklar İdyopatik ortostatik hipotansiyon Shy-Drager (Multi-sistem atrofi) Parkinsonizme Mitochondrial: MNGIE (Miyopati, eksternal oftalmopleji, Nöropati, Gastro-İntestinal, Ensefalopati) Nöronal intranüklear inklüzyon hastalığı (NIID)	**Medulla spinalis travması**
Cerrahi operasyonlar	

Disotonomik durumlar OSS'nin fonksiyonlarını bozarak veya kişide mevcut bir patolojiyi kötüleştirerek hastalık tablosuna yol açarlar (şekil 3). Örneğin soğuk havada uzun süre kalma veya egzersiz yapma gibi sempatik sinir sistemini aktive eden durumlar kan basıncını ve kalp atım hızını artırır. Bu artan oksijen ihtiyacını karşılamaya yönelik normal bir cevaptır ve sağlıklı bir kişi bu aktiviteyi tolere eder. Fakat ciddi bir koroner arter hastalığı olan bir kişide sempatik sistemin bu aktivasyonu miyokart enfarktüsüne veya ölümcül ritim bozukluklarına yol açabilir.[2-3]

Disotomi semptomları ve bulguları, etkilenen sisteme bağlı olarak oldukça çeşitlidir (Tablo 3). Özellikle bebeklik ve çocukluk döneminde, disotonomi belirtileri anne-baba veya çocuk bakıcısı tarafından solunum zorluğu, beslenme güçlüğü, ağlarken gözlerden yaş gelmemesi, sık kusma, terleme eksikliği veya aşırı terleme, bayılma nöbetleri, azalmış tükürük salgısı, sürekli yüksek veya düşük vücut ısısı, ağrıya duyarsızlık ve gelişme geriliği şeklinde fark edilir ve bu durumda bir sağlık uzmanına başvurulur. Otonom sinir sistemi (OSS) bozukluklarının değerlendirilmesinde temel amaç, etiyolojik olarak primer ve sekonder hastalıkları ayırt etmektir. Disotonomik şikayetleri olan bir çocukta, öncelikle detaylı bir anamnez alınmalı ve nörolojik bir muayene yapılmalıdır. Ardından OSS lezyonunu veya fonksiyon bozukluğunu belirlemek için özel incelemeler yapılmalıdır. Bu inceleme yöntemleri, sisteme özgüdür.

Şekil 3. OSS Fizyolojik Fonksiyon Değişikliği



Tablo 3. Disotonomi Belirti ve Bulguları

Sistem	Kardiyovasküler	Gastrointestinal Genitoüriner	Genitoüriner	Sudomotor	Solunum	Göz
Semptom	Postural hipotansiyon Taşikardi Bradikardi Paroksismal hipertansiyon	Dismotilite Diyare Konstipasyon Ağız kuruluğu Disfaji Rektal sfinkter bozuklukları	Nörojenik mesane Ereksiyon bozukluğu Ejakülasyon bozukluğu Priapizm	Anhidroz Hiperhidroz Yeme ile ilişkili terleme Hipotermi, Hiperpreksi	Stridor İnspirasyonda duraklama Apne atakları	Alakrimia Pitoz Pupilla anomalilikleri

Otonom Sinir Sistemi Bozukluklarını İnceleme Yöntemleri

Elektronörofizyolojik: Mikronörografi, sinir ileti çalışmaları, spontan elektrodermal aktivite, sempatik deri yanıtı (SSR), sfinkter EMG'si

Kardiyovasküler: Fizyolojik baş-eğim (head-up tilt) testi, kalp atım hızı değişikliği testi (Valsalva, derin inspirasyon ve ayakta durma), R-R intervali, karotis sinüs masajı, egzersiz testi, biyokimyasal testler

Sudomotor: Sudomotor akson refleks testi (QSART), ısı düzenleyici ter testi (TST), silikon iz testi

Gastrointestinal: Baryum incelemeleri, video-floroskopi, endoskopi

Genitoüriner: Gündüz-gece idrar hacmi ve K/Na atılım testi, ürodinami, ultrason, penil pletismografi

Solunum: Laringoskopi, uyku incelemeleri

Göz: Schirmer testi, pupilla fonksiyonlarının farmakolojik ve fizyolojik incelemesi

Tedavi

Disotonomilerin tedavisi iki türlüdür: etiyolojik nedene yönelik ve semptomatik tedavi. Primer disotonomilerin çoğunda semptomatik tedavi uygulanır, bunlar genellikle farmakolojik veya farmakolojik olmayan yöntemlerdir. Sekonder disotonomilerin bazılarında ise (örneğin, enfeksiyöz, inflamatuar vb.) temel hastalığın tedavisiyle disotonomi düzelir.

Bazı sık karşılaşılan disotonomiler daha ayrıntılı olarak incelenecektir.

Pandisotonomi

- Akut, subakut veya kronik olabilir.
- Akut başlangıçlı pandisotonomilerin %50'si sorumludur.
- Başlangıç, genellikle çocukluk veya erişkinlik dönemindedir.
- Bulgular arasında en sık postural hipotansiyon, gastrointestinal disfonksiyon, anhidroz, ağız ve göz kuruluğu yer alır.
- Kadın prevalansı erkeklerde 2:1'dir.
- Progresyon süresi genellikle 1-8 hafta arasındadır.
- Viral prodrom, vakaların %59'unda üst solunum yolu enfeksiyonu veya grip benzeri semptomlarla ilişkilidir.
- Prognoz, kronik kalıcı defisit veya monofazik seyir gösterebilir.
- Laboratuvar bulguları arasında beyin omurilik sıvısında (%60 oranında) yüksek protein seviyesi, hücre bulunmaması ve %30 oranında asetilkolin reseptörlerinin α3 subunitine karşı IgG antikorları bulunabilir.
- Diğer hastalıklarla birliktelik gösterebilir: Neoplaziler (%30), Isaacs sendromu, Lambert-Eaton sendromu, miyasteni gravis, polinöropati ve ensefalopati.
- Tedavi, eşlik eden neoplazinin tedavisi, IVIG, plazmaferez ve kortikosteroidler gibi yöntemleri içerebilir.[4]

Herediter Sensoriyal Otonomik Nöropatiler

Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. Herediter Sensoriyal Otonomik Nöropatiler

HSAN	Kalıtım şekli	Başlangıç	Semptomlar	Bulgular
Tip I	Otozomal dominant, serin palmitoltransferaz enzimi, nokta mutasyon	İkinci dekat	Alt ekstremite distalinde özellikle topuklarda ülser	Sensoriyal aksiyon potansiyel amplitüdlerinde azalma
Tip II, Morvan Hastalığı	Otozomal resesif	Konjenital	Üst ve alt ekstremitelerde, gövde ve alında yüzeyel ve derin duyu kaybı, erken ülserler	Miyelinli ve miyelinsiz liflerde kayıp
Tip III, Riley Day sendromu veya ailesel disotonomi	Otozomal resesif, 9q31, Kinase complex-associated protein (IKBKAP)	Çocukluk çağı, genellikle Aşkenazi Musevileri	Yeni doğanda solukluk, ısı ve kan basıncı düzensizlikleri, yeme ve yutkunma güçlüğü	Miyelinsiz liflerde kayıp
Tip IV	Otozomal resesif 1q21-1q22	Konjenital	Anhidroz, ağrı duyusunda duyarsızlığı, mental retardasyon, ağrısız kemik kırıkları	Miyelinli ve miyelinsiz liflerde kayıp
Tip V	Otozomal resesif	Konjenital	Ağrı duyarsızlığı	yok

Postural Ortostatik Taşikardi Sendromu (POTS)

- SLC6A2 (Norepinefrin Taşıyıcısı) Mutasyonu: 16q12.2 kromozomunda yer alır, dominant geçişlidir.
- Semptomatik Ortostatik İntolerans: Dakikada en az 30 kalp atım hızı artışıyla belirginleşir.
- Akut veya Subakut Başlangıç: Genellikle 15-50 yaş arasında görülür.
- Kadın / Erkek Oranı: 4/1'dir.
- Prodromal Dönem: Vakaların %50'sinde viral enfeksiyonlar; travma ve cerrahi stres de etkili olabilir.
- Klinik Belirtiler: Ayakta durma sırasında damar yatağındaki genişleme nedeniyle ortaya çıkar, yatınca genellikle azalır. Üç aydan uzun süren alt ekstremitede veya yaygın güçsüzlük, baş dönmesi, bulanık görme, yüksek nabız (genellikle 120'nin üzerinde), nefes darlığı, bulantı gibi belirtiler görülebilir.
- Laboratuvar Bulguları: Ayakta durma ve baş-eğim (tilt) testi sırasında taşikardi, plazma norepinefrin seviyesinde artış tespit edilebilir.
- Prognoz: %80 oranında iyileşme görülür, özellikle viral enfeksiyon sonrası vakalarda prognoz daha iyidir.
- Tedavi: Sıvı alımını artırmak (tuzdan zengin diyet), özellikle sabahları 5 dakika içinde 120-450 ml sıvı alımı, sık ve az miktarda yemek yeme, yüksek yastıkla yatma, elastik çorap kullanma; fludrokortizon, bisoprolol veya propranolol, midodrine, pridostigmin, klonidin gibi ilaçlar tedavi seçeneklerindendir [3-4].

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Autonomic Disorder, *Neuromuscular.* http://neuromuscular.wustl.edu/autonomic.html
2. Bradley's Neurology in Clinical Practise, 6th edition. Disorders of autonomic nervous system. Robert B. Daroff, MD, Gerald M Fenichel, Joseph Jankovic ve John C Mazziotta, 2012.
3. Arbogast SD, Lorenzo N ve ark. *Autonomic Neuropathy.* Medsacape Reference, 2014.
4. Gibbons C.H. Basics of autonomic nervous system function. *Handb Clin Neurol*, 160:407-418, 2019 **[Crossref]**

BÖLÜM 7
BİLİNÇ (NÖROLOJİK-PSİKİYATRİK AÇIDAN)

BÖLÜM 7.1.
NÖROLOJİK AÇIDAN BİLİNÇ

Melda BOZLUOLÇAY
Zeynep Ece Kaya GÜLEÇ

DOI: 10.5152/83071

Nörolojik Açıdan Bilinç

Autonomic Nervous System and Disorders

BÖLÜM HAKKINDA

Bilinç, nörolojik bir perspektiften ele alındığında, karmaşık bir nörobiyolojik sürecin sonucudur ve beyindeki çeşitli bölgeler arasındaki etkileşimler bu sürecin oluşumuna zemin sağlamaktadır. Özellikle, talamusun dış dünyadan gelen duyusal bilgileri alması ve beyindeki uygun bölgelere ileterek dikkat ve farkındalık oluşturması ile korteksin bu bilgileri işleyerek anlamlandırması ve deneyim oluşturma sürecine katkı sağlaması bilincin oluşumundaki önemli süreçlerden bazılarıdır. Bu bölgelere ek olarak prefrontal korteks ve parietal lob gibi bölgelerin aktivasyonu bilinçli deneyimin şeklilenmesinde önemli yapıları oluşturmaktadır. Bilinç sistemine katılan yapılar üzerine yapılan çalışmalarla bilgilerimiz artmasına rağmen tam olarak nasıl oluştuğu henüz tam olarak anlaşılamamakla birlikte yapılan çalışmalar ile her geçen gün bilgimiz artmaktadır.

Anahtar kelimeler: Bilinç, bilinç sistemleri, koma

ABOUT the CHAPTER

When viewed from a neurological perspective, consciousness is the result of a complex neurobiological process, with interactions among various brain regions providing the foundation for this process. Particularly, the thalamus's reception of sensory information from the external world and its transmission to appropriate brain regions to create attention and awareness, along with the cortex's processing of this information to give it meaning and contribute to the formation of experience, are some of the crucial processes in the formation of consciousness. In addition to these regions, the activation of structures such as the prefrontal cortex and parietal lobe plays a significant role in shaping conscious experience. While studies on the structures involved in the consciousness system continue to increase our understanding, the exact mechanisms of its formation have yet to be fully understood, but ongoing research contributes to our knowledge every day.

Keywords: Consciousness, consciousness systems, coma

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ T.C. CERRAHPAŞA 1453

Bilinç özünde insan deneyimi ile iç içe geçmiş, ancak kavramsal olarak tanımlanması zor çok yönlü bir kavramdır. Bilincin doğası ve tanımlanması, bilim adamları, filozoflar ve klinisyenler arasında uzun süredir tartışmalara neden olmuştur. Devam eden çabalara rağmen bilinç teriminin evrensel bir tanımı üzerinde halen bir birliğe varılamamıştır.

En basit hali ile bilinç, içsel ve dışsal varoluşun hissi ya da farkındalığı olarak tanımlanabileceği gibi, nörolojik bakış açısına göre ise bilinç, klasik olarak, bilinç düzeyini kontrol eden farklı sistemler tarafından düzenlenen ve bu beyin sistemlerinin birlikte çalışmasıyla ortaya çıkan durum olarak tanımlanabilir.[1]

Bilinç seviyesi ise uyanıklık, dikkat ve farkındalık miktarını belirleyen özelleşmiş kortikal ve subkortikal sistemler tarafından kontrol edilir.2 Herhangi bir anlamlı tepkinin gerçekleşmesi için temel uyanıklık (uyarılma) gereklidir. Dikkat, seçici veya sürekli bilgilerin işlenmesini sağlar. Farkındalık, potansiyel olarak daha sonra rapor edilebilecek deneyimler oluşturma yeteneğidir.

Duyusal, motor veya limbik sistemler gibi diğer kortikal-subkortikal sistemlere benzer şekilde, bilinç düzeyini düzenlemeye adanmış beyin ağları "bilinç sistemi" olarak adlandırılabilir.[3,4]

Bilinç Sistemi

Uzun zamandır özellikle insanlarda gelişen beyin bozukluklarında ve hayvan modelle-

Melda Bozluolçay[1]
Zeynep Ece Kaya Güleç[2]

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Adıyaman, Türkiye
E-posta: melda56l@gmail.com
zeynepecekaya@hotmail.com

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Bozluçay M, Kaya Güleç ZE. Nörolojik açıdan bilinç. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 49-59. Cilt I

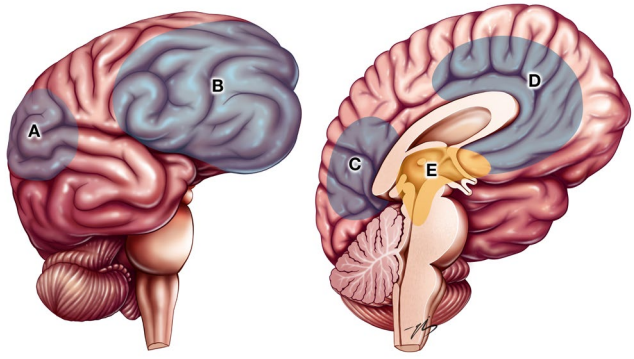
CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

rinde yapılan araştırmalar sonucunda bilinç hem kortikal hem de subkortikal yapılara kritik ölçüde bağlı olduğu gösterilmiştir.

Bilinç sisteminin kortikal bileşeni yüksek dereceli 'heteromodal' assosiasyon kortekslerini içermektedir. Bu kortikal bileşenler, beynin medial yüzündeki medial frontal, anterior singulat, posterior singulat ve medial parietal (precuneus, retrosplenial) korteks ve lateral yüzde ise lateral frontal, anterior insula, orbital frontal,ve lateral temporal-parietal assosiasyon korteksdir. Bir bütün olarak ele alındığında, yüksek assosiasyon korteksleri, genel uyarılma, dikkat ve farkındalık düzeylerini düzenlemek amacıyla subkortikal uyarılma sistemleriyle etkileşime girer[5] (Şekil-1).

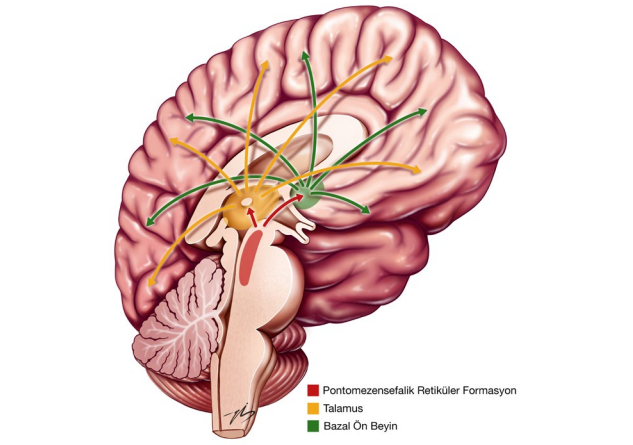
Bilinç sisteminin subkortikal bileşenleri, üst beyin sapı aktive edici sistemler, talamus, hipotalamus ve bazal ön beyindir. Bu bileşenlere bazal gangliyon bölümleri, serebellum, amigdala ve claustrum da dahil olmak üzere diğer subkortikal yapıların da katılması muhtemeldir. Asetilkolin, glutamat, gama amino butirik asit (GABA), norepinefrin, serotonin, dopamin, histamin ve oreksin dahil olmak üzere birçok nörotransmitter sistemi de subkortikal uyarılmaya katılır [6] (Şekil-2). Bahsedilen çeşitli kortikal bölgeler gibi, bu subkortikal yolların her biri bireysel roller üstlenir, ancak tüm bu sistemlerin birlikte çalışması ile birlikte bilinç düzeyini kontrol edilir.

Şekil 1. Bilincin kortikal bileşenleri



A: Lateral parietal assosiasyon korteksi
B: Lateral frontal assosiasyon korteksi
C: Prekuneus, posterior singulat retrosplenial korteks
D: Anterior singulat, medial frontal korteks
E: Üst beyin sapı, talamus, hipotalamus ve bazal ön beyin

Şekil 2. Bilincin subkortikal bileşenleri



Subkortikal Ağlar ve Bilinç

Bilinç sisteminin ana subkortikal bileşenleri, mezensefalon ve üst pons, talamus, hipotalamus ve bazal ön beyin bölgesidir. Bu yapılar, uyanıklığın ve uyarılmanın korunmasına önemli ölçüde katkıda bulunur. Dikkat ve farkındalığın oluşmasında aynı orta hat yapılarına ek olarak superior kollikulus, serebellum, amigdala, basal ganglionlar, klaustrum ve talamik retiküler nükleuslar gibi diğer subkortikal ağlarında katkısı bulunmaktadır [6].

Beyin sapında subkortikal uyarılma sistemleri üst ponsta başlar ve mezensefalona kadar uzanır. Üst pons ve mezensefalonun bu küçük ama kritik bölgesindeki lezyonlar derin koma oluştururken, alt pons veya medulladaki lezyonlar tipik olarak bilinci bozmaz. Esas beyin sapı uyarılma sistemleri ventral beyin sapı (inen ve çıkan ak madde yollarını içerir) ve dorsal tektum (dördüncü ventrikülün dorsali) arasında uzanan tegmentumda bulunur, bu yapı beyin sapı retiküler oluşumuna gömülü çeşitli çekirdekleri içerir. Bununla birlikte tegmentum ya da tektumdaki lezyonlar da tek başına koma oluşturmazlar. Ancak talamusun özellikle intralaminar ve orta hat talamik çekirdeklerdeki iki taraflı lezyonlar uyarılmanın derin baskılanmasına neden olabilir.

Yapılan çalışmalarda, subkortikal uyarılma sistemlerinin çok sayıda paralel nörotransmitter sistem ve yolaktan oluştuğunu ortaya koymuştur. Nispeten dar hedef bölgelere yansıyan sinir sistemindeki çoğu yolun aksine, subkortikal uyarılma sistemleri, birçok yapıya ve hatta tüm sinir sistemine ulaşan bir dizi yaygın projeksiyon sistemine sahiptir. Genel olarak mezensefalon ve üst pons (pontomezensefalik retiküler oluşum) dahil olmak üzere üst beyin sapından kaynaklanan projeksiyon sistemleri, korteks, diensefalon ve bazal ön beyine doğru, alt pons ve medulladakiler ise beyin sapının alt kısımları, serebellum ve spinal korda doğru yönelme eğilimindedir.

Yukarı doğru çıkıntı yapan sistemler, orijinal olarak "asendan retiküler aktivasyon sistemi" (ARAS) olarak adlandırılır ve uyarılmada önemli role sahiptir[7]. "ARAS" terimi hala kullanılmasına rağmen, gerçekte bu uyarılma sistemleri, daha önce organize olarak kabul edilen sistemden ziyade, dağınık çeşitli spesifik çekirdeklerden oluşmaktadır.

Mezensefalon ve üst ponstaki subkortikal uyarılma sistemlerinin üç ana hedefi vardır:

(i) Retiküler formasyondan kaynaklanan glutamaterjik nöronlar, pedunkülopontin tegmental çekirdekten çıkan kolinerjik nöronlar ve laterodorsal tegmental çekirdek özellikle kortikal uyarılmayı artırantalamik intralaminar çekirdeklere uzanır.

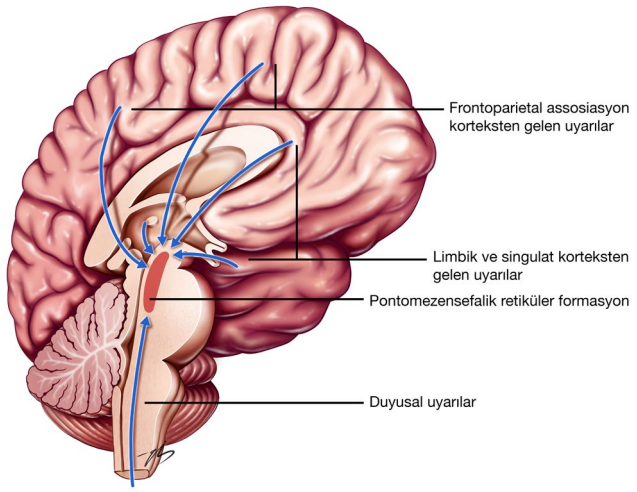
(ii) Diğer nöronlar, uyarılma etkilerini tekrar kortekse ileten nükleus bazalis ve hipotalamusa projekte olurlar.

(iii) Son olarak, monaminerjik nörotransmitter sistemleri (norepinefrin, dopamin, serotonin) doğrudan korteks ve subkortikal yapılar dahil olmak üzere tüm ön beyne yansır.

Bu yükselen bağlantılara ek olarak, subkortikal uyarılma sistemleri de yüksek oranda birbirine bağlıdır ve beyin sapı, talamus, hipotalamus ve bazal ön beyin içindeki ve arasındaki çoklu bağlantılar aracılığıyla birbirlerinin işlevini güçlü bir şekilde etkiler. Üst

beyin sapı uyarılma sistemleri, anterolateral ağrı iletim yolları gibi duyusal yolların yanı sıra, assosiasyon korteksi ve limbik korteksin sayısız bölgesini içeren çeşitli girdilerden etkilenir (Şekil-3).

Şekil 3. Subkortikal ağlar ve projeksiyonları



İnhibitör etkiler diğer GABAerjik girdiler gibi talamik retiküler nükleustan kaynaklanır.[8,9]

Uyarılma sistemleri de sirkadien uyku ritmlerini düzenleyen beyin sapı ve hipotalamik devreler tarafından güçlü bir şekilde düzenlenir.[10]

Beyin sapı-diensefalik uyarılma sistemlerinde olan büyük lezyonlarının aksine, sadece tek bir nörotransmitter sistemini etkileyen lezyonlar ya da farmakolojik etkilenmeler komaya neden olmaz. Bazı nörotransmitterlerin (özellikle asetilkolin ve histamin) bloke edilmesi ciddi konfüzyona neden olsa da komaya neden olmaz. Bununla birlikte normal bir uyanıklık ve bilinçli olma hali tek bir sisteme bağlı değildir, birçok anatomik ve nörotransmitter sisteminin paralel çalışması ile gerçekleşir (Tablo 1)

Tablo 1. Uyanıklığa etki eden sistemler Blumenfeld[a]

Projeksiyon sistemi	Hücre gövdesinin yeri	Esas hedef	Fonksiyon
Retiküler formasyon	Mezensefalon ve rostral pons	Talamik intralaminar nükleuslar, hipotalamus, basal ön beyin	Uyanıklık
İntralaminar nükleuslar	Talamik intralaminar nükleuslar	Korteks, striatum	Uyanıklık
Orta hat talamik nükleuslar	Orta hat talamik nükleuslar	Korteks	Uyanıklık
Norepinefrin	Pons: Lokus seruleus ve lateral tegmental bölge	Tüm santral sinir sistemi	Uyanıklık, dikkat, duygudurum düzenlenmesi
Dopamin	Mezensefalon: substantia nigra pars compacta ve ventral tegmental bölge	Striatum, limbik korteks, amigdala, nucleus accumbens, prefrontal korteks	Hareket, kısa süreli hafıza
Serotonin	Mezensefalon, pons ve medulla: Raphe nükleusları	Tüm SSS	Uyanıklık, duygudurum düzenlenmesi, solunum kontrolü
Histamin	Hipotalamus: Tüberomamiller nükleus Mezensefalon: Retiküler formasyon	Tüm beyin	Uyanıklık
Oreksin (hipokretin)	Posterior lateral hipotalamus	Tüm beyin	Uyanıklık, besin alımı
Asetilkolin	Basal ön beyin: Nükleus basalis, medial septal nükleus ve diagonal band nükleusu	Hipokampus dahil serebral korteks	Uyanıklık, hafıza
	Pontomezensefalik bölge: Pedinkülopontin nükleus, ve laterodorsal tegmental nükleus	Talamus, serebellum, pons ve medulla	Uyanıklık, hafıza

[a]Blumenfeld H. Neuroanatomy through clinical cases: Sinauer Associates Sunderland; 2010 kaynağından uyarlanmıştır.[3]

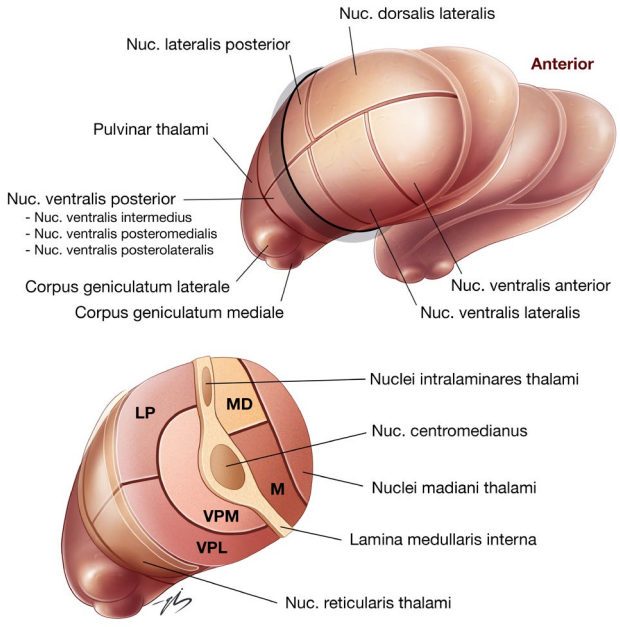
3. Talamus ve Bilinç

Kortekse yönelik neredeyse tüm bilgiler önce talamusa ulaşır. Talamus bu bilgiyi iletir ve sonrasında korteksten çok daha fazla sayıda karşılıklı bağlantı alır. Bu nedenle talamus, bilinç dahil olmak üzere ön beyin fonksiyonunun tüm yönlerinde anahtar bir rol oynar.

Talamus, bilinç içeriğini iletir ve ayrıca uyarılma seviyesini düzenleyen ve seçici dikkat için çok önemli olan özel devreler aracılığıyla bilinç seviyesini kontrol eder. Talamusun organizasyonu bölgelere göre veya projeksiyonlara göre tanımlanabilir (Şekil 4).

Spesifik talamik röle çekirdekleri (duysal bilgileri kortekse ileten) her bir duyusal ve motor fonksiyonla ilgili olarak korteks ile iletişim kurar ve bu nedenle bilincin tüm içeriklerinden sorumludur. Öte yandan, geniş çapta bağlantı kuran talamik çekirdekler, genel kortikal uyarılma seviyesini etkiler ve bu nedenle bilinç seviyesini kontrol eder. Rostral intralaminar çekirdekler (merkezi lateral, parasantral, merkezi medial çekirdekler) ve orta hat talamik çekirdeklerin korteksi aktive etmek için özellikle önemli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca intralaminar talamus, uyarılma etkilerinin orta beyin ve üst pontin kolinerjik ve glutamaterjik sistemlerden kortekse iletilmesinde kilit bir rol oynar.

Şekil 4. Talamus ve çekirdekleri



Talamik retiküler çekirdek, lateral talamusta ağırlıklı olarak GABAerjik inhibitör nöronlardan oluşan ince bir kabuk oluşturur. Aksonlar talamustan kortekse veya korteksten talamusa hareket ederek bu çekirdeği geçerken talamik retiküler nöronlara kollateral dallar verirler. Talamik retiküler nöronlar, sırayla, talamusa yansır ve bireysel kortikotalamik döngülere karşılık gelen spesifik talamokortikal nöronları inhibe eder.

Talamik röle çekirdekleri ve talamik retiküler çekirdek arasındaki karşılıklı bağlantıların, normal uyku ve uyanıklık aktivitesi sırasında ve ayrıca epilepsi gibi patolojik ritimlerde kortikotalamik ritimlerin üretilmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.11Bu fizyolojik ritimler, bilinç düzeyini düzenlemek için çok önemlidir. Ek olarak, talamik retiküler çekirdek, pontomezensefalik retiküler formasyona uzun menzilli inhibitör projeksiyonlar yoluyla uyarılmayı etkiler.[9]

Nörotransmitter İlişkili Uyanıklık Sistemleri

Glutamat

Glutamat, merkezi sinir sisteminin en yaygın uyarıcı nörotransmitteridir. Uyanıklık sistemlerinin çoğu için de en olası nörotransmitter glutamattır, ancak kesin olarak tanımlanmamıştır. Glutamatın aracılık ettiği uyarılma sistemi yolları, mezensefalon, talamus ve bazal ön beyine yansıyan üst pontin retiküler formasyondan ve ayrıca talamik intralaminar çekirdeklerden kortekse gelen yaygın projeksiyonları içerir.[5]

Aspartat gibi diğer uyarıcı amino asit nörotransmitterlerinin de uyarılmada önemli bir rol oynayıp oynamadığı bilinmemektedir.

Asetilkolin

Asetilkolin, periferik sinir sisteminin ana nörotransmitteridir, ancak merkezi sinir sisteminde, uyanıklık sisteminde daha nöromodülatör bir işlevi vardır. Merkezi sinir sistemindeki iki ana kolinerjik projeksiyon nöron kaynağı bulunur, bunların birisi beyin sapı pontomezensefalik retiküler oluşumunda diğeri ise bazal ön beyinde bulunur. Bu beyin sapı çekirdeklerindeki kolinerjik nöronlar, uyarılmada önemli bir rol oynayan intralaminar çekirdekler de dahil olmak üzere talamusa yansır.

Beyin sapı ise kortekse çok az doğrudan kolinerjik projeksiyon gönderir ve beyin sapı kolinerjik sistemlerinin neredeyse tüm kolaylaştırıcı etkileri vardır. Kortekse kolinerjik girdinin ana kaynağı bazal ön beyindir. Meynert ve çevresindeki bölgelerin bazal çekirdeğindeki kolinerjik nöronlar (substantia innominata, globus pallidus ve preoptik magnoselüler çekirdek) neredeyse tüm neokorteksi etkiler ve aynı zamanda talamustaki bazı çekirdekleri retiküler talamik, mediodorsal, anteroventral/anteromedial ve ventromedial çekirdekler) de innerve eder.[12]

Merkezi sinir sisteminde kolinerjik uyanıklık sisteminde esas olarak muskarinik asetilkolin reseptörleri rol oynamakla birlikte, nikotinik reseptörler de uyanıklık ve dikkatte önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.[13]

Kolinerjik nöronların bağlantılarından bekleneceği gibi, merkezi kolinerjik nörotransmisyonun farmakolojik blokajı, akut bir deliryum ve hafıza kaybı durumu tablosu yaratmaktadır. Bununla birlikte, asetilkolinin bilinçteki önemine rağmen, kolinerjik sinir iletimindeki seçici hasar bilince katılan çoklu paralel nörotransmitter sistemleri nedeniyle koma oluşturması beklenmez.[6]

GABA

Korteks ve subkortikal yapılar boyunca lokal inhibitör internöronlarda bulunan GABA, merkezi sinir sisteminde en yaygın inhibitör nörotransmiterdir ve uyanıklığın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bazal ön beyindeki bazı GABAerjik nöronların uyanıklığı teşvik ettiği düşünülmektedir, çünkü bu inhibitör nöronlar sırayla kortikal inhibitör internöronlara projekte olurlar.6 Diğer önemli uzun menzilli GABAerjik projeksiyonlar esas olarak uyanıklığı engeller.

Ek olarak, Globus pallidus iç segmentindeki GABAerjik nöronlar, intralaminar çekirdekler dahil talamus bölgelerini inhibe eder. Minimal bilinçli durumda zolpidem veya bilinç durumunda benzodiazepinler gibi GABA agonistlerinin paradoksal uyarılma etkilerinin olduğu öne sürülmüştür.

Katatoni ise bu ajanlar globus pallidusu inhibe ettiğinde meydana gelebilir, böylece intralaminar talamusun tonik inhibisyonunu ortadan kaldırır. Subkortikal üzerinde birleşen bu çoklu GABAerjik inhibitör projeksiyonların parsiyel nöbetlerdeki görülen bilinç kaybı mekanizması olarak öne sürülmüştür.[4,14]

Norepinefrin

Norepinefrin (noradrenalin) içeren nöronlar, dördüncü ventriküle bitişik rostral ponslardaki lokus seruleusta ve ayrıca daha kaudal pons ve medullaya uzanan yakındaki lateral tegmental alanda bulunur. Çıkan noradrenerjik projeksiyonlar, beyin sapına inerken, uyku-uyanıklık döngülerini, dikkati ve ruh halini düzenlemek için korteks, talamus ve hipotalamusa ulaşırken beyin sapı, beyincik ve omuriliğe inen yollar ise otonomik işlevi ve ağrı geçişini modüle eder.[6]

Norepinefrinin, uyanıklığı teşvik etmede önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Amfetaminler gibi birçok dikkat arttırıcı ilaç noradrenerjik fonksiyonu artırır. Diğer taraftan klonidin veya anestezik ajan deksmedetomidin gibi seçici a-2 agonistleri, muhtemelen lokus seruleus nöronlarını inhibe ederek uyarılmayı belirgin şekilde bastırır. Bununla birlikte, noradrenerjik nöronların seçici olarak çıkarılması veya bloke edilmesi uyarılmayı etkiler ancak koma üretmez.[6]

Serotonin

Serotonerjik nöronlar ağırlıklı olarak orta beyin, pons ve medullanın orta hat rafe çekirdeklerinde bulunur. Orta beyin ve üst pontin rafe çekirdeklerindeki daha rostral serotonerjik nöronlar, uyku-uyanıklık düzenlemesine katılarak tüm ön beyne yansır; serotonerjik sistemlerin işlev bozukluğunun depresyon, anksiyete, obsesif-kompulsif bozukluk, agresif davranış ve yeme bozuklukları gibi bir dizi psikiyatrik bozuklukta rol oynadığı düşünülmektedir.

Pons ve medullada bulunan serotonerjik nöronlar, solunum, ağrı, sıcaklık kontrolü, kardiyovasküler ve motor fonksiyon modülasyonu için önemlidir. Uyanıklığa katılan en önemli rostral rafe çekirdekleri dorsal rafe ve medyan rafedir.[15]

Uyanıklıkta serotonerjik nöronların rolü karmaşıktır, çünkü muhtemelen serotonin reseptörlerinin büyük çeşitliliği farklı beyin bölgelerinde uyarılmayı teşvik eden veya engelleyen etkilere yol açar. Rostral beyin sapı serotonerjik nöronlarının hipoventilasyona ve artan karbondioksit seviyelerine yanıt olarak uyarılmayı teşvik ettiği, belki de ani bebek ölümü sendromunu ve epilepside ani açıklanamayan ölümü önlemede önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür.[6]

Dopamin

Çoğu dopaminerjik nöron ya substantia nigra pars kompakta ya da bitişik ventral tegmental alanda ventral orta beyinde bulunur. Bu mezensefalik çekirdekler, üç asendan dopaminerjik projeksiyon sistemine yol açar.[6]

(i) Substantia nigra'dan kaudat ve putamene mezostriatal (nigrostriatal) yol projeksiyonu

(ii) Mesolimbik yol esas olarak ventral tegmental alandan kaynaklanır ve medial temporal lob, amigdala, singulat girus, septal çekirdekler ve nükleus akumbens dahil olmak üzere limbik yapılara yansır.

(iii) Mezokortikal yol, esas olarak ventral tegmental alandan ve ayrıca substantia nigra ve ventral periaqueduktal gri madde çevresindeki dağınık nöronlardan kaynaklanır, bu yol prefrontal kortekse ve ayrıca talamusa yansır, ventral tegmental bölgedeki dopaminerjik nöronlar da kaudal olarak çeşitli beyin sapı çekirdeklerine ve omuriliğe yansır.

Prefrontal kortekse bozulmuş dopaminerjik iletimin şizofreninin negatif semptomları için önemli olduğu öne sürülmüştür ve ayrıca frontal lob bozuklukları, abulia ve akinetik mutizmde görülen belirgin motivasyon ve inisiyasyon kaybı ve eylem/niyet durumlarına da neden olabileceği düşünülmüştür.

Amantadin, kronik bilinç bozukluklarında uyanıklığın sağlanmasına katkı sağlayabilir ancak mekanizmanın gelişmiş dopaminerjik nörotransmisyon yoluyla mı yoksa bu ilacın diğer nörotransmitter sistemler üzerindeki etkileriyle mi olduğu açık değildir.[16]

Histamin

Histamin içeren nöronlar esas olarak posterior hipotalamusun tuberomamiller çekirdeğinde bulunur ancak mezensefalon retiküler oluşumunda da birkaç dağınık histaminerjik nöron bulunur. Tuberomamiller çekirdekten histaminerjik nöronların yaygın asendan projeksiyonları, korteks ve talamus dahil olmak üzere neredeyse tüm ön beyine ulaşırken, desenden projeksiyonlar beyin sapı ve omuriliği hedefler.

Anti-histamin ilaçların, mast hücrelerinden periferik histamin salınımı üzerinde etki eder ancak muhtemelen merkezi eylemler yoluyla uyuşukluğu indüklediği iyi bilinmektedir Histamin, korteks ve talamus üzerinde uyanıklık üzerine etkili olabilir. Ayrıca histamin diğer hipotalamik çekirdekleri basal ön beyni, beyin sapı kolinerjik ve noradrenerjik çekirdekleri de etkileyebilir. H1 reseptörlerinin aktivasyonu, uyanıklığı teşvik ettiği için reseptöre bağımlıyken, H3-reseptörlerinin zıt bir role sahip olduğu görülmektedir.[6]

Oreksin

Oreksin (hipokretin), uyanık durumu teşvik etmek için hem kortekse hem de neredeyse tüm subkortikal uyanıklık sistemlerine etki eden, perifornik, lateral ve posterior hipotalamusun nöronlarında üretilen bir peptittir.

Oreksin sistemindeki anormalliklerin, gündüz aşırı uyku hali ve hızlı göz hareketi uykusuna patolojik geçişlerle karakterize bir bozukluk olan narkolepside rol oynadığı bilinmektedir, modafenilin narkolepsi semptomlarını önlemedeki etkileri kısmen oreksin nöronlarının aktivasyonu yoluyla olabilir.[17,18]

Adenozin

Adenozinin nöroanatomik kaynakları iyi karakterize edilmemiştir ancak adenozinin uyanıklık üzerindeki etkileri genellikle engelleyicidir. Adenozin seviyelerindeki dalgalanmalar, uykunun başlamasından hemen önce zirve yapar. Adenozin reseptörleri hem kortekste hem de talamusta bulunur, uyarılma üzerinde genel bir inhibitör fonksiyonuna sahiptir. Kafein adenosin reseptörlerini bloke eder ve bu, kahvenin uyanıklık üzerindeki mekanizmasını açıklar.[6]

3. Amigdala ve Uyanıklık

Amigdala, anteromedial temporal lobda yer alan, yaygın ve karşılıklı kortikal-subkortikal bağlantıları ile uyanıklığa katkıda bulunan bilinç sisteminin önemli bir subkortikal parçasıdır. Amigdaloid çekirdek kompleksinin ana bileşenleri, kortikomedial, bazolateral ve merkezi çekirdeklerin yanı sıra stria terminalinin yatak çekirdeğidir. Bazolateral çekirdek insanlarda en büyüğüdür ve korteks, bazal ön beyin ve medial talamusla yaygın doğrudan ve dolaylı bağlantılara sahiptir. Daha küçük kortikomedial çekirdek, koku almanın yanı sıra hipotalamus yoluyla iştahı da düzenlenmesinde katkısı bulunmaktadır. Merkezi çekirdek, en küçük olmasına rağmen, uyanıklık ve otonomik kontrol üzerinde hipotalamus ve beyin sapı ile önemli bağlantılara sahiptir.[19]

4. Dikkat ve Farkındalık: Subkortikal Uyanıklık Sistemleri, Tektal Bölge, Bazal Ganglia, Klaustrum ve Serebellum

Öncesinde bahsedildiği gibi, üst beyin sapı, hipotalamus ve bazal ön beyindeki talamus ve diğer çoklu paralel subkortikal uyarılma sistemleri uyarı durumunu sürdürmek için gereklidir. Bu sistemler aynı zamanda kortikal ve subkortikal ağlardaki işlemleri kolaylaştırarak dikkat ve farkındalığı kontrol etmede kilit bir rol oynar.

Bu sistemlere ek olarak diğer subkortikal yapılar da uyanıklığın sağlanmasında rol oynarlar. Tektal bölgenin bileşenleri, özellikle superior kollikül ve pretektal alan, talamusun pulvinarı ile birlikte sakkadik göz hareketlerini belirgin uyaranlara yönlendirmek için önemli bir devre oluşturur ve aynı devreler de yönlendirilmiş dikkatte yer alır.[20] Bazal gangliyonların talamik intralaminar çekirdeklerle yaptığı bağlantıları uyarılma ve dikkat işlevlerine katkıda bulunabilir.[21] Diğer bir subkortikal yapı olan claustrum, putamen ve insula arasındaki beyaz cevherde yer alan ve bilincin dikkat ve farkındalık yönlerinde önemli bir rol oynadığı öne sürülen yaygın kortikal bağlantılara sahip ince bir nöron tabakasıdır.[22]

Son olarak, tartışmalı da olsa serebellumun karşılıklı prefrontal korteks ile bağlantılarının dikkat üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir.[23]

Kortikal Ağlar ve Bilinç

Korteks ve Uyanıklık

Talamus, hipotalamus, bazal ön beyin ve çoklu beyin sapı uyarılma sistemleri dahil olmak üzere subkortikal uyarılma sistemlerine en önemli girdi, serebral korteksin kendisidir. Yüksek dereceli heteromodal frontoparietal assosiasyon korteksinin uyarılmasının uyanıklığı arttırdığı uzun zamandır bilinmektedir.[24] Tersine, her ne kadar subkortikal uyarılma sistemleri aynı zamanda primer sensorimotor kortekslerden girdiler alsa da bu bölgelerinin ablasyonu, uyarılmayı önemli ölçüde azaltır.[25]

Bilincin sürdürülmesinde ile ilgili serebral korteks üzerinde yapılan çalışmalarda, tek taraflı kortikal lezyonların genellikle bilinç düzeyini belirgin şekilde baskılamadığı, ancak asosiasyon korteksinin iki taraflı lezyonlarının komaya neden olabileceği gösterilmiştir[1]. Non-dominant (genellikle sağ) parietal korteksteki, büyük lezyonların -koma oluşturmasalar da- sıklıkla göz kapanması ile birlikte belirgin uykulu bir klinik duruma yol açtığı görünmektedir. Bu nedenle, bilincin içeriklerini üretmedeki önemli rolüne ek olarak, serebral korteks aynı zamanda genel bilinçli uyarılma düzeyini düzenlemede de önemli bir itici güçtür.

Dikkat ve Bilinç

Dikkat ve bilinç ilişkisi halen tartışmaların devam ettiği bir ilişkidir. Bazıları dikkat ve bilinci, tamamen ayrışabilen ve bağımsız olarak çalışabilen işlevler olarak görürken, diğer araştırmacılar ise dikkat ve bilincin temelde aynı olduğunu ve aynı işlevler dizisi için farklı isimler oluşturduğunu düşünür. Başka bir grup ise bilinçli farkındalık için ek işlevlere ihtiyaç duyulduğundan, dikkatin bilinç için gerekli olduğunu, ancak bilinçle özdeş olmadığını varsaymaktadır.[6]

Dikkat ve bilinç arasındaki ilişkinin bu çok farklı anlayışları, dikkati tanımlamaya ve anlamaya yönelik farklı modellerden kaynaklanabilir. Bununla birlikte, özellikle kortikal anatomik temellerinin bilinci anlamakla nasıl ilişkili olduğu konusunda, güncel yaklaşımlara değinilecektir.

Dikkatin Hemisferik Dominansı

Dilin lateralizasyonundan bile daha fazla, uzamsal dikkat belirgin bir şekilde lateralizedir ve bireylerin büyük çoğunluğunun sağ yarıkürede baskın uzamsal dikkati vardır.[26] Kontralateral dikkat ihmali sağ hemisfer lezyonlarında, özellikle sağ lateral parietal korteksteki hasarlarda daha sık görülür ve genellikle çok daha şiddetlidir, ancak aynı taraflı ihmal durumu sağ frontal lezyonlarda da görülebilir. Tek taraflı ihmal, etkilenen bireyin görsel, işitsel ve dokunsal uyaranlara, motor niyete ve hatta vücudunun tüm kontralateral yarısının ve lezyonlarının karşısındaki dış dünyanın varlığına dikkat etme yeteneğini derinden bozar.

Genel olarak, ihmal sendromunun bu özellikleri, dikkat işlevlerinin her iki hemisferdeki asosiasyon korteksleri arasında dağıldığı, ancak sağ lateral parietal ve frontal assosiasyon korteksinin baskın bir rol oynadığı bir modeli desteklemektedir.

Erken dönemlerde dahi, dilin bilinç için gerekli olduğu düşünülüp, sol yarıküre genellikle dil için baskın olduğundan sağ yarıküreden daha önemli olarak görülmüştür. Ancak sözel olmayan düşünceler hala bilinçli deneyimler üretebilir.[27] Bu nedenle dil, genel bilinç düzeyinin gerekli bir düzenleyicisi olarak değil, en iyi şekilde (görsel algı, matematiksel yetenek, uzaklık yargısı vb. gibi diğer belirli işlevlerle birlikte) bilincin içeriğinin önemli bir bileşeni olarak görülebilir.

Bazı çalışmalarda, örneğin felç nedeniyle veya anjiyogram Wada testinde barbitürat anesteziklerin bir seferde bir hemisfere seçici olarak uygulanması sırasında sol hemisfer bozulduğunda veya sol hemisferden kaynaklanan fokal nöbetlerle bilinç bozukluğu daha yaygındır Bununla birlikte, sözel olmayan sorular ve yanıtlardan ziyade sözlü ağırlıklı olan test yöntemlerinin yanlılığının bu bulguyu güçlü bir şekilde etkileyip etkilemediğini belirlemek zordur.[6]

Duygulanım, Motivasyon ve Dikkat

Kortikal dikkat ağlarının göz ardı edilmemesi gereken önemli bir yönü, duygulanım ve motivasyonel dürtülerin ana rolü olmasıdır.[28] Örneğin bir ödül arayarak duygusal olarak motive olan denekler, dikkat görevlerinde açıkça daha başarılıdır. Orbital frontal korteks ve diğer limbik devreler bu tablolarda rol oynar ve muhtemelen dikkatin motivasyonel yönleri için çok önemlidir.[29]

Bağlama Problemi

Dikkat ve bilinci anlamada klasik bir ikilem, herhangi bir özel algının çeşitli yönlerinin birleşik bir bilinçli deneyim oluşturmak için nerede ve nasıl bir araya geldiği sorusudur. Yani esas soru arkadaşınızın görüntüsü, kokusu ve sesi nasıl bir birey olarak beynimizde birleştiğidir. Bu soru bağlama problemi olarak adlandırılmıştır.

Birleşik yüksek frekanslı salınımlar, nöronlar arasındaki lateral bağlantılar, özellikle kortikal katmanlar ve diğerleri dahil olmak üzere, duyusal girdinin farklı bileşenlerinin tek bir algıda nasıl birbirine bağlandığına dair birçok potansiyel çözüm önerilmiştir.[30]

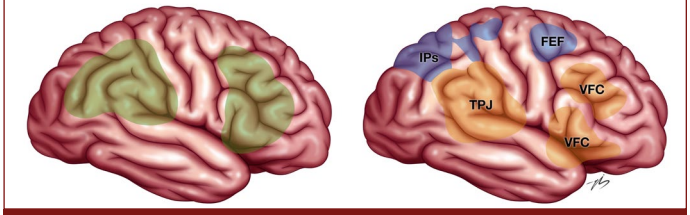
Kortikal anatomi açısından, Balint sendromlu hastalar üzerinde

yapılan araştırmalar sonucunda görsel bağlanma ile ilgili bilgiler elde edilmiştir.[31] Balint sendromuna dorsolateral parietal ve oksipital korteksler arasındaki bağlantı noktasındaki bilateral lezyonlar neden olur (sıklıkla posterior ve orta serebral arterin ortak sulama alanındaki enfarktlar sonucunda). Balint sendromlu hastalar, görsel bir sahnenin tek tek parçalarını veya bileşenlerini, tutarlı bir bütün halinde birleştirmeden ayrı ayrı algıladıkları anlamına gelen simultagnozi yaşarlar. Simültagnozi sebebinin, lezyonun sonucunda, birleşik bir görüntü elde etmek için gereken bileşenleri birleştirmek için gerekli olan parietal ve diğer asosiasyon korteksleri arasındaki bağlantının kopması sonucu meydana geldiği öne sürülmüştür. Bu, dikkatli bağlanma için muhtemel bir mekanizmanın, primer korteksler veya unimodal asosiasyon korteksinin daha yüksek dereceli (heteromodal) parietal veya diğer asosiasyon korteksleri ile etkileşimi olabileceğini düşündürmektedir.

Yukarıdan Aşağıya Aşağıdan Yukarıya Dikkat Ağları

Güncel diğer bir dikkat modeli ise Corbetta ve Shulman'ın (2002) modelidir, bu modelde dikkatin yukarıdan aşağıya ve aşağıdan yukarıya yönlerine aracılık eden iki ayrı fakat etkileşimli sistemi vurgulanır.[32] (Şekil 5) Bu şemada, frontal göz alanları ve intraparietal sulkus dahil olmak üzere frontal ve parietal assosiasyon korteksinin dorsal bölgeleri tarafından uyaranların ve tepkilerin hedefe yönelik seçimi kontrol edilir. Bu yukarıdan aşağıya dikkat sistemi her iki hemisferde dağılmıştır. Buna karşılık, dikkat çeken ikinci bir dikkat sistemi ise göze çarpan ya da değişen duysal uyaranlara karşı olarak dikkati sürdürmek ve yeniden yönlendirmek için uyaran odaklı olarak çalışır. Bu aşağıdan yukarıya dikkat sistemi, temporal-parietal kavşakta ve ventral frontal kortekste (frontal operkulum dahil) daha ventral bölgeye ve sağ hemisfere lokalizedir.

Şekil 5. Yukarıdan aşağıya, aşağıdan yukarıya dikkat ağları modeli[a]



[a]Corbetta ve Shulman modeline göre yeniden şekillendirilmiştir.

FEF: Frontal göz alanı, IPs: İntraparietal sulkus TPJ: Temporo-parietal bileşke VFC: Ventral frontal korteks

Görev Pozitif ve Görev Negatif Ağlar

Kortikal dikkat ağlarını tanımlamanın bir başka önemli yolu ise, istirahatle karşılaştırıldığında verilen görevler sırasındaki fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarından elde edilmiştir. Bu çalışmalarda görevden bağımsız olarak belirli beyin bölgelerinin görev kümeleri arasında aktivitesinin azaldığı tespit edilmiş [33,34]. Bu beyin bölgelerine "default mode network=varsayılan mod ağı" (dinlenme durumunda nispeten aktif olduğu varsayılır) veya "görev-negatif ağlar" adı verildi. Öte yandan, görev kümeleri sırasında nispeten artan etkinlik gösteren bölgeler, belirli göreve bağlı olarak daha fazla değişkenlik gösterir, ancak çalışmalar arasında- özellikle dikkat içerenler- bazı genel benzerlikler gösterir ve "görev-pozitif ağlar" olarak adlandırılır. Durağan durumda, varsayılan mod ve görev pozitif ağlar, genel olarak negatif ilişkilidir.

Hem görevle ilgili analizlere hem de istirahat bağlantı analizlerine dayanarak, varsayılan mod ağı genellikle bilateral olarak aşağıdaki kortikal bölgeleri içerir: precuneus/posterior singulat, posterior-inferior parietal lobül (angular gyrus), ventral-anterior medial frontal, orta temporal girus, ve medial temporal korteks.[35] Görev-pozitif ağlar ise bilateral olarak aşağıdaki kortikal bölgeleri içerir: ön insula/frontal operkulum, ek motor/dorsal medial frontal lob, lateral premotor korteks (frontal göz alanlarını içerir), ön orta frontal girus, üst parietal lobül/ön alt parietal lobül, lateral alt posterior temporal girus (lateral alan 37). Görev pozitif ağın daha lateral bileşenlerinin, özellikle dorsolateral frontal ve parietal kortekslerin, dışarıdan yönlendirilmiş dikkat için daha önemli olduğuna dair kanıtlar varken, varsayılan mod ağının medial bileşenleri, dahili olarak yönlendirilmiş dikkatte yer alır.[36]

Özetle, çok sayıda kortikal ağın, dikkatin farklı yönlerine katıldığı ve dikkatin başlangıcı ve bitişi görevleriyle ilgili etkinliklerini modüle ettiği gösterilmiştir. Anterior insula/frontal operculum, dorsal dikkat, varsayılan mod, görev pozitif, aşağıdan yukarıya, yukarıdan aşağıya ve diğer ağlar dahil olmak üzere farklı bileşenlerin dikkat ve bilinçte oynadığı ayrıntılı roller, halen devam eden araştırma konularıdır.

Hafıza ve Bilinç

Bilinç düzeyi uyanıklığın, dikkatin ve farkındalığın düzenlenmesine bağlıdır. Uyanıklık (= alertness, arousal, wakefulness), basit sorulara veya komutlara verilen yanıtlarla, dikkat ise, seçici yanıtlar gerektiren görevlere dayalı olarak test edilebilir. Farkındalık ise, bir özne belirli bir uyaran veya olayın farkında olduğunu bildirdiğinde gösterilir. Bu durum kaçınılmaz olarak olaydan sonra ortaya çıktığı için, bilinçli farkındalığın test edilmesi hafıza gerektirir. Bellek bu nedenle bilinçli deneyimleri rapor etme yeteneğinde çok önemli bir rol oynar. Aslında farkındalık, olayların seçilmesi, aktarılması ve sonraki rapor için belleğe kodlanması için gerekli olan özenli ve diğer süreçler olarak da tanımlanabilir.

Kısa veya uzun bir gecikmenin ardından bilinçli farkındalık raporunun oluşup oluşmadığına bağlı olarak, farklı bellek sistemleri katılabilir. Anında hatırlama veya ikonik hafıza, büyük olasılıkla primer ve tek modlu kortekslerdeki, olayların başlangıçta işlendiği yerdeki aktiviteyi içerir.[37] Birkaç saniye süren biraz daha kalıcı anılar, dorsolateral frontal ve parietal assosiasyon kortekslerini içeren işleyen bellek sistemlerine girebilir.[38] Gerçeklerin ve otobiyografik bilgilerin uzun süreli hafızada saklanması olaylar ise medial temporal ve medial diensefalik bellek devrelerinin eylemini gerektirir.[39] Bu anatomik sistemlere bağlı olan epizodik veya bildirimsel hafıza, öğrenme becerilerini veya bilinçsiz hazırlamayı içeren bilinçsiz prosedürel hafızanın aksine bilinçli hafıza olarak kabul edilebilir. Medial temporal ve medial diensefalik bellek sistemleri, sonraki rapor için bilinçli deneyimlerin kodlanmasıyla özellikle bağlantılı olduğundan, bu sistemlere giden "geçit"in araştırılması, bilinçli farkındalık mekanizmalarını anlamak için verimli bir yaklaşım olabilir.

Özfarkındalık

Bazı araştırmacılar öz-farkındalığı bilincin tanımlayıcı olmazsa

olmazı olarak görse de, diğerleri benlik farkındalığını bir bireyin farkında olabileceği birçok şeyin sadece bir örneği olarak görür ve bu nedenle bilinç için gerekli veya yeterli olarak görmez.[40] Bazı nörolojik bozukluklarda öz farkındalık şiddetli ve seçici olarak bozulabilir ve bu durum öz farkındalığın nöroanatomik temeli hakkında biraz bilgi verebilir. Örneğin, nondominant (genellikle sağ) hemisferde, özellikle lateral parietal kortekste lezyonları olan hastalar, genellikle kendi vücutlarının tüm sol tarafının varlığından habersizdir ve özellikle sorulduğunda bazen sol uzuvlarının başka birine ait olduğunu düşünürler. Frontal lob disfonksiyonu genellikle kendini izleme veya kendi kendini tanımada bozulmaya yol açar.[6]

Vücut dışı deneyim yaşayan hastalarda ya da böyle bir deneyimi olmayıp fonksiyonel görüntüleme ve davranışsal müdahale sonucunda bu deneyimi yaşayan grupta yapılan araştırmalar, sağ temporoparietal bileşkenin bu tablodan sorumlu olabileceğini göstermiştir. Birinci şahıs bakış açısının değiştirildiği diğer durumların örneğin, erken gelişim sırasında veya duyarsızlaşmanın meydana gelebileceği psikiyatrik bozukluklarda ise ek içgörüler gelebilir.

Bilincin Etkilendiği Durumlar

Koma

Koma, asenden retiküler aktive edici sistemde (ARAS) etkilenmeye bağlı olarak uyanıklığın olmaması ile karakterize edilen bir bilinçsizlik durumudur. Bu durumda hasta uyandırılamaz ve hasta kendisinin ve çevresinin farkında değildir. Ayrıca koma objektif olarak, aynı zamanda Glaskow koma skalasının (GKS) maddelerinden olan, göz açamama, ekstemitelerde zayıf fleksiyon yanıtı dışında yanıt olmaması ve ağrılı uyarana yanıt olarak anlamsız sesler çıkarma olarak da tanımlanabilir.[41]

Koma oluşturan yapısal beyin lezyonları ARAS yapılarını içermeli veya serebral korteksi yaygın olarak işlevsiz hale getirmelidir; bu nedenle koma, diffüz bihemisferik kortikal veya beyaz cevher hasarı, pontomezensefalik tegmentumu etkileyen fokal beyin sapı lezyonları veya iki yanlı paramedian talamusu etkileyen lezyonlarından kaynaklanabilir.[42]

Talamus, beyin sapı ve serebellumdaki glikozun metabolik hızı, travmatik beyin hasarından (TBH) sonra komada olmayan hastalara kıyasla komada önemli ölçüde daha düşük olur. Ortalama olarak, gri madde metabolizması, travmatik veya hipoksik kökenli koma hastalarında normal aralığın %50-70'i kadardır. Bununla birlikte, bilinç seviyesinin (GKS ile ölçüldüğü) TBI'yi takip eden ilk ay içinde serebral glukoz metabolizması ile zayıf bir şekilde ilişkili olabileceği gösterilmiştir.[42]

Anestezi

Anestezi, farmakolojik olarak bilinç kaybının indüklendiği bir durumdur. Bazı anesteziklerin neden olduğu bilinç kaybının, anestezi ve uyku mekanizmalarını birbirine bağlayan talamik fonksiyonun seçici depresyonu ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır. Örneğin propofolün deneklere uygulanması, talamus ve orta beyin gibi uyarılmanın düzenlenmesinde rol oynayan beyin bölgelerinde tercihen bölgesel beyin kan akımını azaltır. Tepki vermeme noktasına kadar anestezi uygulanan hastalar, propofol anestezisi altında, koma hastalarına benzer şekilde beyin metabolizmasında bir azalma gösterilmiştir.[43]

Vejetatif Durum (Bitkisel Hayat)

Koma halindeki hastalar vejetatif duruma, yani "uyanık ancak farkındalığın olmadığı" durumuna ilerleyebilirler. Bu geçiş tipik olarak komadaki bir hasta uyku/uyanıklık döngüsünü yeniden kazandığında farkedilir. Vejetatif durum genellikle klinik olarak serebral korteksin işlev kaybı ile birlikte beyin sapı ve yardımcı yapıların (pedunkülopontini retiküler oluşum, hipotalamus ve bazal ön beyni kapsayan) işlevini koruması şeklinde tanımlanır. İşlevini koruyan bu yapılar hastalarda uyanıklık ve otonomik fonksiyonların devamını sağlar.[44]

TBH veya travmatik olmayan beyin hasarını takiben bir ay boyunca devam eden bir vejetatif duruma "kalıcı vejetatif durum" denirken, travmatik olmayan bir beyin hasarından sonra 3 ay veya TBI'yi takiben 12 ay süren bir vejetatif durum geri döndürülemez olarak kabul edilir ve bu nedenle bu duruma "geri dönüşümsüz bitkisel durum" denir. Yapay hidrasyon ve beslenme dahil olmak üzere yeterli tıbbi bakım verildiğinde, vejetatif durumdaki hastalar uzun yıllar hayatta kalabilir.[42]

Bitkisel durumdaki hastalar ağrılı veya göze çarpan uyaranlarla uyarılabilir, ancak bilinçli algı veya kasıtlı eylemin açık belirtilerini göstermezler. Yüz buruşturma gibi dış uyaranlara verilen basmakalıp tepkilerin, korunmuş beyin sapı devrelerinden ve limbik kortikal bölgelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bitkisel hayattaki hastalar, kendilerinin veya çevrelerinin farkında olduklarına dair hiçbir belirti göstermezler.

Vejetatif durumdaki hastalar üzerinde yapılan araştırmalar, küresel beyin fonksiyonu seviyeleri ile farkındalığın varlığı arasındaki ilişkinin mutlak olmadığını göstermiştir. Bitkisel durumda, PET çalışmaları, genel beyin metabolik aktivitesinin normal seviyelerin yaklaşık %50'sine düştüğünü, anestezi uygulanmış deneklerde ve derin uykuda görülene benzer bir azalma olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, hastaların vejetatif durumdan kurtulduğu ve bilinci yeniden kazandığı bazı durumlarda, genel glikoz kullanım seviyeleri iyileşmeden sonra vejetatif durum sırasındakiyle aynı kalmıştır; bu, bilincin iyileşmesinin bölgesel dağılımındaki bir değişiklikle ilişkili olduğunu desteklemektedir.[45]

Ayrıca, vejetatif durumdaki bazı hastalarda görülenlere benzer global beyin metabolizması seviyelerine sahip tamamen uyanık sağlıklı bireyler ve normal global kortikal metabolizma sergileyen vejetatif bir durumda olan hastalar bildirilmiştir. Bu durum beyinde belirli bölgelerinin farkındalık için önemli olduğu göstermektedir.

Dinlenmekte olan bilinçli sağlıklı kontrollerin beyinleriyle karşılaştırıldığında vejetatif durumdaki hastaların beyinlerinde metabolik işlev bozukluğu bölgelerini araştıran çalışmalar, polimodal birleştirici korteksleri kapsayan "geniş bir frontoparietal ağda" metabolik işlev bozukluğunu tanımlamıştır: bilateral lateral ve medial frontal bölgeler, bilateral parietotemporal ve posterior parietal alanlar, posterior singulat ve prekuneal korteksler. Sadece frontoparietal ağdaki aktivite değil aynı zamanda ağ içindeki ve talamusla olan işlevsel bağlantı da farkındalık ile ilgili görünmektedir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, vejetatif durumdaki hastalarda uzun menzilli kortiko-kortikal (latero-frontal ve orta

hat-posterior alanlar arasında) ve kortiko-talamo-kortikal (spesifik olmayan talamik çekirdekler ile lateral ve medial frontal korteksler arasında) yollarda fonksiyonel kopukluklar olduğu görülmektedir. Vejetatif durumdan çıkmak, bu tür yolların işlevsel bir restorasyonu ile ilişkilidir.[46,47]

Minimal Bilinçli Durum

Minimal bilinçli durum (MBD), sürekli vejetatif durumdan farklı olarak hastada kısmen bilinçli farkındalığın korunduğu durumdur. MBD'deki hastalar, vejetatif durumdaki hastalara benzer görünür, iletişim kuramazlar, ancak vejetatif durumdaki hastaların aksine, basit komutları takip etme, jestsel veya sözlü evet/hayır yanıtı, anlaşılır konuşma veya amaçlı davranış (refleks eylemi olmayan çevresel uyaranlara verilen tepkiler dahil) davranışlarından en az birini göstererek, tekrarlanabilir, sınırlı ancak net farkındalık kanıtı gösterirler. MBD'de hasta tamamen uyandırılır, ancak bitkisel durumdan farklı olarak, aynı uyarılma düzeyinde sağlıklı bir bireyden beklenebilecek bir düzeyde değil sadece sınırlı bir farkındalık düzeyi gösterebilir.[48]

MBD hastaların prekuneus ve posterior singulat korteksi, sağlıklı bilinçli bireylerden daha düşük, ancak bir vejetatif durumdaki hastalardan daha yüksek, orta düzeyde bir metabolizma gösterir. Bu nedenle, bu bölgelerin, bilince hizmet eden sinir ağının bir parçasını temsil ettiği düşünülmektedir. MDS hastalarında, işitsel bir uyaranın vejetatif durumda olduğu gibi yalnızca primer işitsel korteksleri aktive etmek yerine, işitsel uyarım assosiasyon alanlarını da aktive eder. Ek olarak, vejetatif durumdaki hastalarla karşılaştırıldığında, bir MBD'deki hastalar, sekonder işitsel korteks ile temporal ve prefrontal asosiasyon korteksleri arasında daha güçlü bir işlevsel bağlantı göstermektedir. Bu durum da farkındalık için assosiasyon kortekslerindeki aktivitenin önemini bir kez daha göstermektedir.[42]

Teşekkür: Şekiller için Dr. Ezgi Bozoğullarından' a teşekkür ederiz.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Plum F, Posner J. *The Diagnosis of Stupor and Coma*. 3rd ed. Philadelphia, PA: FA Davis. 1982:3-5.
2. Blumenfeld H. *Neuroanatomy through clinical cases*. Sinauer Associates. Inc, Sunderland, MA. 2002.
3. Blumenfeld H. *Neuroanatomy through clinical cases:* Sinauer Associates Sunderland; 2010.
4. Blumenfeld H. Impaired consciousness in epilepsy. *The Lancet Neurology*. 2012;11(9):814-826. **[Crossref]**
5. Steriade MM, McCarley RW. Brainstem control of wakefulness and sleep: Springer Science & Business Media; 2013.
6. Blumenfeld H. Neuroanatomical basis of consciousness. *The Neurology of Conciousness*; 2016:3-29. **[Crossref]**
7. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1949;1(1-4):455-473. **[Crossref]**
8. Parent A, Steriade M. Afferents from the periaqueductal gray, medial hypothalamus and medial thalamus to the midbrain reticular core. *Brain Research Bulletin*. 1981;7(4):411-418. **[Crossref]**
9. Parent A, Steriade M. Midbrain tegmental projections of nucleus reticularis thalami of cat and monkey: a retrograde transport and antidromic invasion study. Journal of Comparative Neurology. 1984;229(4):548-558. **[Crossref]**
10. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437(7063):1257-1263. **[Crossref]**
11. McCormick DA. Cortical and subcortical generators of normal and abnormal rhythmicity. *International review of neurobiology*. 2002;49:99-114. **[Crossref]**
12. Heckers S, Geula C, Mesulam MM. Cholinergic innervation of the human thalamus: dual origin and differential nuclear distribution. *Journal of Comparative Neurology*. 1992;325(1):68-82. **[Crossref]**
13. Bloem B, Poorthuis RB, Mansvelder HD. Cholinergic modulation of the medial prefrontal cortex: the role of nicotinic receptors in attention and regulation of neuronal activity. *Frontiers in neural circuits*. 2014;8:17. **[Crossref]**
14. Giacino JT, Fins JJ, Laureys S, Schiff ND. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nature Reviews Neurology*. 2014;10(2):99-114. **[Crossref]**
15. Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiological reviews*. 1992;72(1):165-229. **[Crossref]**
16. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, Kalmar K, Childs N, Khademi A, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *Survey of Anesthesiology*. 2013;57(5):216-7. **[Crossref]**
17. Anaclet C, Parmentier R, Ouk K, Guidon G, Buda C, Sastre J-P, et al. Orexin/hypocretin and histamine: distinct roles in the control of wakefulness demonstrated using knock-out mouse models. *Journal of Neuroscience*. 2009;29(46):14423-14438. **[Crossref]**
18. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell*. 1999;98(4):437-451. **[Crossref]**
19. LeDoux J. The amygdala. *Current biology*. 2007;17(20):R868-R74. **[Crossref]**
20. Krauzlis RJ, Lovejoy LP, Zénon A. Superior colliculus and visual spatial attention. *Annual review of neuroscience*. 2013;36:165-182. **[Crossref]**
21. Ring H, Serra-Mestres J. Neuropsychiatry of the basal ganglia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2002;72(1):12-21. **[Crossref]**
22. Crick FC, Koch C. What is the function of the claustrum? Philosophical Transactions of the *Royal Society B: Biological Sciences*. 2005;360(1458):1271-1279. **[Crossref]**
23. Baumann O, Mattingley JB. Effects of attention and perceptual uncertainty on cerebellar activity during visual motion perception. *The Cerebellum*. 2014;13(1):46-54. **[Crossref]**
24. Segundo J, Naquet R, Buser P. Effects of cortical stimulation on electrocortical activity in monkeys. *Journal of Neurophysiology*. 1955;18(3):236-245. **[Crossref]**
25. Ropert N, Steriade M. Input-output organization of midbrain reticular core. *Journal of Neurophysiology*. 1981;46(1):17-31. **[Crossref]**
26. Mesulam M-M. Principles of behavioral and cognitive neurology: Oxford University Press; 2000. **[Crossref]**
27. Devinsky O. Right cerebral hemisphere dominance for a sense of corporeal and emotional self. *Epilepsy & Behavior*. 2000;1(1):60-73. **[Crossref]**
28. Damasio A, Carvalho GB. The nature of feelings: evolutionary and neurobiological origins. Nature reviews neuroscience. 2013;14(2):143-152. **[Crossref]**
29. Faw B. Pre-frontal executive committee for perception, working me-

mory, attention, long-term memory, motor control, and thinking: A tutorial review. *Consciousness and cognition.* 2003;12(1):83-139. **[Crossref]**
30. Zmigrod S, Hommel B. Feature integration across multimodal perception and action: a review. *Multisensory research.* 2013;26(1-2):143-57. **[Crossref]**
31. Michel F, Henaff M-A. Seeing without the occipito-parietal cortex: Simultagnosia as a shrinkage of the attentional visual field. *Behavioural neurology.* 2004;15(1, 2):3-13. **[Crossref]**
32. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature reviews neuroscience.* 2002;3(3):201-215. **[Crossref]**
33. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2001;98(2):676-682. **[Crossref]**
34. Shulman GL, Corbetta M, Buckner RL, Fiez JA, Miezin FM, Raichle ME, et al. Common blood flow changes across visual tasks: I. Increases in subcortical structures and cerebellum but not in nonvisual cortex. *Journal of cognitive neuroscience.* 1997;9(5):624-647. **[Crossref]**
35. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2005;102(27):9673-8. **[Crossref]**
36. Demertzi A, Soddu A, Laureys S. Consciousness supporting networks. *Current opinion in neurobiology.* 2013;23(2):239-244. **[Crossref]**
37. Loftus GR, Duncan J, Gehrig P. On the time course of perceptual information that results from a brief visual presentation. Journal of Experimental Psychology: *Human Perception and Performance.* 1992;18(2):530-549. **[Crossref]**
38. Ikkai A, Curtis CE. Common neural mechanisms supporting spatial working memory, attention and motor intention. *Neuropsychologia.* 2011;49(6):1428-1434. **[Crossref]**
39. Squire LR, Wixted JT. The cognitive neuroscience of human memory since HM. *Annual review of neuroscience.* 2011;34:259-288. **[Crossref]**
40. Zeman A. What in the world is consciousness? *Progress in Brain Research.* 2005;150:1-10. **[Crossref]**
41. Bateman DE. Neurological assessment of coma. Journal of Neurology, *Neurosurgery & Psychiatry.* 2001;71(suppl 1):i13-i7.
42. Cavanna AE, Shah S, Eddy CM, Williams A, Rickards H. Consciousness: a neurological perspective. *Behavioural neurology.* 2011;24(1):107-116. **[Crossref]**
43. Alkire MT, Haier RJ, Barker SJ, Shah NK, Wu JC, Kao JY. Cerebral metabolism during propofol anesthesia in humans studied with positron emission tomography. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists.* 1995;82(2):393-403. **[Crossref]**
44. Adams JH, Graham D, Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. Brain. 2000;123(7):1327-1338. **[Crossref]**
45. Laureys S, Goldman S, Phillips C, Van Bogaert P, Aerts J, Luxen A, et al. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET. *Neuroimage.* 1999;9(4):377-382. **[Crossref]**
Laureys S, Faymonville M-E, Luxen A, Lamy M, Franck G, Maquet P. Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. The Lancet. 2000;355(9217):1790-1791. **[Crossref]**
46. Laureys S, Gosseries O, Tononi G. The neurology of consciousness: cognitive neuroscience and neuropathology: Academic Press; 2015.
47. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology.* 2002;58(3):349-353. **[Crossref]**

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 7.2.
PSİKİYATRİK BAKIŞ AÇISIYLA BİLİNÇ: BİLİNÇ DIŞININ VERİLERİ

Burç ÇAĞRI POYRAZ

DOI: 10.5152/83072

Psikiyatrik Bakış Açısıyla Bilinç: Bilinç Dışının Verileri

Consciousness from a Psychiatric Perspective: In the Light of Unconscious

BÖLÜM HAKKINDA

Bilinç, klinik literatürde kişinin kendisinin ve çevresinin ayrımında olma yetisi biçiminde tanımlanır. İstenç (irade) ise kişinin eylemlerine ilişkin karar vermesi, eylemlerini başlatma ve sürdürme yetisidir. Psikiyatrik bozukluklarda hastaların bilinç ve istenç işlevlerinde önemli değişimler ortaya çıkmaktadır: disosiyatif bozukluklarda ve katatonide olduğu gibi. Söz konusu bozukluklardaki ortak özellik, bilince ilişkin önemli öğelerin yitirilmesi, bir bakıma bilincin 'daralmasıdır'; buna çevredeki uyaranlarla uyumun istemsiz biçimde bozulması eşlik eder. Ek olarak, bu hastalarda istemli eylemlerin düzenlenmesinde önemli bozulmalar görülür. Bu yazımızda söz konusu psikiyatrik patolojileri inceleyerek, bilinç ve istenç kavramlarına ilişkin neler sunduklarını anlamaya çalışacağız.

Anahtar kelimeler: Bilinç, bilinç dışı, katatoni, disosiyatif bozukluklar

ABOUT the CHAPTER

Consciousness is defined in the clinical literature as the ability to be aware of oneself and one's environment. Free will is the ability of a person to decide on his/her actions, to initiate and continue his/her actions. In psychiatric disorders, significant changes occur in patients' consciousness and volitional functions: as in dissociative disorders and catatonia. The common feature in these disorders is the loss of important elements of consciousness, in a sense, a 'narrowing' of consciousness; This is accompanied by an involuntary disruption of harmony with the stimuli in the environment. In addition, these patients show significant impairments in the regulation of voluntary actions. In this article, we will examine the psychiatric pathologies in question and try to understand what they offer in human's quest of understanding the concepts of consciousness and free will.

Keywords: Consciousness, unconscious, catatonia, dissociative disorders

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ T.C. CERRAHPAŞA 1453

"...Kendimize ilişkin anlayışımız; bilinçli, amaçlı, ussal, toplumsal, kurumsal ve politik olduğumuz, konuşma eylemi sergilediğimiz, özgür istenç sahibi ahlaki varlıklar olduğumuz biçimindedir. Şimdi soru şudur: Kendimize ilişkin; ayrım yapan, anlam üreten, özgür, ussal vb. özneler olduğumuz anlayışımızı, bütünüyle ussuz, anlamsız, tutsak, akıl dışı, kaba fiziksel parçacıklardan oluşan bir evrenle nasıl uzlaştırabiliriz?"

John R. Searle

Freedom and Neurobiology1

Amaç

Bilinç, klinik literatürde kişinin kendisinin ve çevresinin ayrımında olma yetisi biçiminde tanımlanır. **İstenç** (irade) ise kişinin eylemlerine ilişkin karar vermesi, eylemlerini başlatma ve sürdürme yetisidir. Psikiyatrik bozukluklarda hastaların **bilinç ve istenç** işlevlerinde önemli değişimler ortaya çıkmaktadır: disosiyatif bozukluklarda ve katatonide olduğu gibi. Söz konusu bozukluklardaki ortak özellik, bilince ilişkin önemli öğelerin yitirilmesi, bir bakıma bilincin 'daralmasıdır'; buna çevredeki uyaranlarla uyumun istemsiz biçimde bozulması eşlik eder. Ek olarak, bu hastalarda istemli eylemlerin düzenlenmesinde önemli bozulmalar görülür.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Burç Çağrı Poyraz

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: burc.poyraz@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Poyraz BÇ. Psikiyatrik bakış açısıyla bilinç: Bilinç dışının verileri. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 60-76. Cilt I

Disosiyatif bozukluklarda (psikojen nöbetler ve trans durumu gibi), bilinç bozukluklarına (koma ve epilepsi gibi) benzeyen belirtilerle karşılaşılır ve bu nedenle tanısal güçlükler yaşanabilir. Bilişsel ve davranışsal repertuvardaki kısıtlılığı yansıtan ve otomatikmiş gibi gözüken konuşma, davranış ve duygular disosiyatif bozukluklarda olağan bulgulardır. Bu hastalarda duyusal yanıtlarda ve çevre ayrımında bozulmalar görülebileceği gibi istemli devinimin niceliği ve niteliği de önemli düzeyde değişmiştir.

Psikomotor bir bozukluk olan **stuporlu katatonide** hastalar uzun süreler boyunca devinim göstermeyebilirler: bu hastalarda mutizm, çevreye karşı tam bir ilgisizlik durumu, sesli ve ağrılı uyaranlara yanıtsızlık ve otomatik devinimler görülür; hastalar bu nedenlerle gıda ve sıvı alımı gibi yaşamsal gereksinimlerini gideremeyebilirler. Katatonideki hastaların istençleri büyük ölçekte ortadan kalkmış gibidir. Bu yazımızda söz konusu psikiyatrik patolojileri inceleyerek, bilinç ve istenç kavramlarına ilişkin neler sunduklarını anlamaya çalışacağız.

Bilincin Araştırılması

1. Yöntemler

John Searle'e göre "Bilinç iç, nitel ve öznel durumlar ile duyarlılık ve ayrım (farkındalık) süreçlerini içeren..." "... biyolojik bir fenomendir, bu nedenle nörobiyoloji kullanılarak incelenebilir.".[1]

Bilinçle ilgili araştırmalar temelde karşıt gözüken iki yöntemi kullanırlar. Bunlardan ilki; bilince ilişkin bilgimizin başlangıç noktasını oluşturan türü **içe bakış** (interosepsiyon) yöntemidir. Öznel deneyimin varlığından ve bu deneyimin çoğu niteliklerinden içe bakışı kullanarak haberdar oluruz: yine farklı bilinç durumlarının öznel yönlerini kavrayabilmek birinci elden deneyimlerinin araştırılması ile olanaklıdır. İkinci yöntem; başta **klinik gözlem** olmak üzere, öznel deneyimlere özgü davranışsal, bilişsel ve sinirsel karşılıkların açığa çıkartılması için yapılan **araştırmalar** ve **deneylerdir.** Bilinç alanında son yıllardaki çalışmalar ağırlıkla deneysel yöntemleri kullanıyor olsalar da bu çalışmalar denekle yapılan görüşmeleri ve kendi kendini değerlendirme ölçeklerini kullandıklarında, içe bakış yöntemini yöntemlerinin bir parçası durumuna getirmektedirler.

Uzun yıllar bilinç, bilimsel yöntemlerle araştırılamayacak bir olgu olarak görülmüştür. Descartes, 'İlk Felsefe Üzerine Meditasyonlar' kitabında felsefi araştırmasını içe bakış yöntemi üzerinde inşa eder: *'cogito ergo sum'*. Descartes'a göre maddenin belirleyici özelliği uzayda yer kaplama (uzam) olduğundan, bu alanda fiziksel açıklamalar kullanılmalıdır; oysa zihnin belirleyici özelliği bilinç olduğundan, zihin alanı sadece düşüncelerin alanıdır.[2] Descartes, zihne ilişkin birçok olgunun içe bakış ile açığa çıkartılabileceğini düşünmüşse de felsefi bilinç kuramlarının yaratılmasına yardım edecek düşünceleri ağırlıkla kendisinden sonra gelen filozoflar üretmişlerdir. Duyu, algı (perception), tam algı (apperception), ideler, temsiller, üst düzey bilinç durumları, bilincin bütünlüğü ve bilinç dışılık gibi önemli zihin kavramlarını Descartes sonrası felsefi etkinliğin spekülatif başarılarına borçluyuz.

2. Bilimsel bir yöntem olarak 'bilincin sinirsel karşılıkları' yaklaşımı

Bilincin (özellikle de öznel fenomenlerin) sinirsel yapıların incelenmesi yoluyla anlaşılabileceği düşüncesi görece yeni bir girişim olarak kabul edilebilir. Biyolojik özellikteki bu yeni yaklaşım; bilincin bilinçli fenomenlerle eş zamanlı olan algoritmaların tanımlanmasıyla anlaşılabileceği tezini savunan 'işlevselci' görüşün eleştirilmeye başlandığı; diğer yandan teknikteki gelişmeler yoluyla beyne ilişkin sinirsel süreçlerin araştırılabilecek duruma geldiği bir dönemde ortaya çıkmıştır. Tüm bilinç durumlarının sinirsel bir karşılığı olacağı kabulüne **Crick ile Koch 'bilincin sinirsel karşılıkları'** adını vermişler; bunun aynı zamanda bir araştırma programı biçiminde düşünülebileceğini savunmuşlardır.[3] **'Bilincin sinirsel karşılıkları'** yöntemi belirli bir bilinç içeriği ile sinirsel bir etkinlik arasındaki ilişkinin sistemli deneylerle sınanmasını amaçlamaktadır. Yöntem; insan deneyimlerinin bilinçli yanlarını oluşturan beyin yapılarının hangi bölgeler olduğu, bu fiziksel yapıların öznel deneyimi hangi yollarla oluşturdukları ve fiziksel olanla zihinsel olanın nasıl bağlantı kurdukları gibi eskiye dayanan sorulara, felsefi değil bilimsel bir yanıt sunmayı amaçlayan girişimleri karşılamaktadır.

Yöntemin dayandığı kurama göre, öznel durumlarda ortaya çıkan bütün değişimler sinirsel değişimlerle birliktedir; ancak bunun tersi için aynısını söyleyemeyiz: kısaca herhangi bir anda etkin olan sinirsel süreçlerin yalnızca bir bölümü bilinçle doğrudan ilgiliyken; geri kalan bölümü bağımsız başka süreçlerle ilgili olabilir. Crick ile Koch ayrıca şunu öne sürerler: bilinçli deneyimler temel bir ortak düzeneğe bağlı olduklarından; herhangi bir bilinç içeriğinin 'en küçük sinirsel düzeneklerine' ilişkin bilgi sahibi olabilirsek, diğer bilinçli deneyimleri de kavrama olanağı kazanırız. 'En küçük' sinirsel düzenek vurgusunun amacı belirli bir bilinç içeriğinin doğrudan karşılığının saptanabilmesidir, çünkü bilinç içerikleri ile daha 'büyük' sistemler arasında çeşitli ilişkiler bulunabilir (hatta kuramsal olarak bilinçle bütün bir beyin arasında); ancak bu ilişkilerin tamamı o bilinç içeriğinin 'öznel' yanına özgü değildir.

Crick ile Koch, bilinçle ilgili beyin yapıları arasında temel bir ayrıma giderek; beyin sapındaki 'retiküler aktivasyon sistemi' ve bunun talamik bağlantılarını bilincin gerekli koşulları olarak adlandırırlar (bu 'hazırlayıcı', uyanıklık sağlayıcı işlevdir). Bu beyin bölgeleri tek başına bilincin ortaya çıkabilmesi için yeterli olmasalar bile, işlev görmediklerinde bilinç düzeyinde önemli bozulmalar ortaya çıkar (uyanıklığın bozularak komanın oluşması gibi). Daha üst merkezler olan talamus ve kortikal yapılar ise bilincin içeriğini sağlamaktadır (örn. yüzler, renkler ve düşünceler gibi; 'ayrım sağlayıcı' işlevler). Bilincin bu 'içerik' işlevi bilinç araştırmalarında en önemli yeri tutar ve bilincin yeterli şartları adı ile de anılır. Northoff'a göre bilince ait üçüncü bir boyut olarak bilincin biçim işlevinden bahsedilebilir.4 Bilincin dış uyaranlara yanıt olarak deneyimlenen duyusal içeriğinden bağımsız olan bu işlev; bilincin dinlenme durumundaki kendiliğinden etkinliğini, zamansal mekânsal konumunu ve dış uyaranlara hazırlık evresini yansıtır. Bu işlev bir bakıma bilincin temel örgütlenme biçimini temsil etmektedir. Northoff'a göre bu sistem dış etkilerin içeride nasıl etkiler oluşturacaklarını belirlemektedir ve psikiyatrik bozukluklarda bilincin özellikle bu boyutu etkilenmektedir.

Bilincin sinirsel karşılıklarla araştırılması etkinliği, eninde sonunda, bilinçle sinirsel durumlar arasındaki nedenselliğin açıklanmasında temsillere (modellere) gereksinim duyulacağı savı öne sürülerek eleştirilmektedir; aynı sava göre sinirsel durumlar ile bilinç arasında 'işlem düzeyi' (kompütasyon düzeyi) denilebile-

cek üçüncü bir katmana gereksinim vardır. Son olarak, Crick ve Koch'un varsaydıkları biçimde herhangi bir bilinç içeriğinin sinirsel karşılığı tek bir düzenek türünde olmak veya belirli bir beyin bölgesinde bulunmak zorunda değildir. Gerçekten de 'parçalayıcı' nitelikteki bilinç kuramları son yıllarda yerlerini 'bütünleştirici' kuramlara bırakmaktadır. Örneğin, bilincin 'bütünleşik bilgi kuramına' göre, bilinçli deneyim çok sayıda beyin bölgesinden kaynaklanan bilgilerin özel bir biçimde birleştirilmesi durumunda oluşabilmektedir.

3. Güncel Bilinç Kuramları

Bilincin sinirsel karşılıkları yöntemi bilinçle beyin etkinliği arasındaki 'bağlantıları' inceleme amacı taşırken; bilince ilişkin kuramsal yaklaşımlar, sinirsel düzeneklerin bilinci nasıl 'açıklayabileceği' sorusuna yanıt vermeyi hedeflemektedir. Sinirsel düzenekler öznel deneyimleri ne düzeyde açıklayabilir? Bu açıklama bilinç süreçlerine ilişkin zenginliği yansıtabilir mi? Açıklama başka bilim dallarında olduğu gibi, örneğin maddenin fiziksel özelliklerinin kimyasal özelliklerini açıklaması kadar kesintisiz olabilecek midir? Günümüzdeki tartışma konuları bunlardır.

Seth ve Bayne'e göre5; nörobiyolojiye dayanan bilinç kuramları 4 ana gruba ayrılabilir: Üst düzey kuramları (high-order theories), ortak işlem alanı kuramı (global workspace theory), bütünleşik bilgi kuramı (integrated information theory) ve geri besleme/tahminsel işleme kuramları (re-entry ve predictive processing theories).

Üst düzey bilinç kuramları: Üst düzey bilinç kuramlarına göre; bilinç, zihinsel temsillerin beyindeki daha üst merkezlerce işlenmesi durumunda ortaya çıkar. Bu yolla oluşturulan üst temsiller ('meta-representations') başka temsillere odaklıdır ve konularını doğrudan dış dünyadan değil, dış dünyaya ilişkin zihinsel temsillerden alırlar (örneğin algı içeriklerinden). Üst düzey bilinç kuramcıları, düşünce içeren 'bilinçli' durumlar için üst temsillere gereksinim olduğunu söylerler; bu durumda 'bilinçli' ve 'bilinçdışı' temsil süreçleri birbirlerinden üst temsillerin kullanılıp kullanılmaması bakımından ayrışmaktadır. Bilincin işlevi, yanlışların denetimi ve kararların güven içinde alınmasının sağlanmasıdır. Karmaşık bilişsel işlevleri nedeniyle bilincin sinirsel karşılıkları, olasılıkla, beynin ön merkezleridir (özellikle prefrontal kortikal yapılar).

Ortak işlem alanı kuramı: Bu kuram yapay zekaya ilişkin kavramlara dayanmaktadır. Kurama göre; bilinçli deneyimler bilgilerin dikkat, yargılama, bellek ve sözel ifade gibi bilişsel süreçlerin kullanımına uygun biçime gelmesi durumunda ortaya çıkar. Örneğin duyusal bir bilgi, bu bilgi anatomik olarak geniş bir işlem alanında 'yayımlanabilirse' bilinçli hale gelmektedir (örneğin üst kortikal asosiyasyon alanları ve prefrontal korteks gibi alanlarda). Bu ortak işlem alanı 'işlem belleği' gibi temel bir bilişsel alan olabilir ve bu alana hangi bilgilerin ulaşacağı 'dikkat' süreçlerince belirlendiğinden, bilinçli süreçler fronto-pariyetal etkinliğe bağımlıdır. Öte yandan, 'karanlıkta' kalan birçok işlev (yürütücü işlevler, dile ilişkin işlem birimleri ve dorsal görsel akım gibi) doğrudan bilincin içeriğini oluşturmasalar da bilinci etkilerler veya yönlendirebilirler. 'Bilinçli' ya da 'bilinç dışı' bilgi işlem süreçleri, belirli bir içeriğin geniş çaptaki beyin kaynaklarına; bu arada özellikle 'işlem belleğine' erişip erişmediğine dayalı olarak birbirlerinden ayrılabilirler. Ortak işlem alanı kuramı, bilincin deneyimsel yanından çok işlevlerine; örneğin bilinçli durumların davranışı ne biçimde esnek kıldığına ve yeni bağlamlara uygun duruma getirdiğine odaklanmaktadır. Buna göre; bilinç, yeni bilgilerin anlaşılması ve öğrenilmesi süreçlerine olanak verdiği gibi, eylemlerin istemli kontrolünü sağlamakta ve davranışa yorum katarak 'benlik' düşüncesini de oluşturmaktadır.

Bütünleşik bilgi kuramı: Matematiksel kavramlarla açıklanan bu kurama göre; herhangi bir sistemin bilinç düzeyi o sistemin kendiliğinden (entrinsik) etkinliğine dayanır ve bu sistemin parçaları ne kadar fazla çeşitlilik doğuracak biçimde birbirleri ile bütünleşebiliyorsa, o sistemin bilinç düzeyi o derece yüksektir. Bu durumda, örneğin posterior korteks bu bölgedeki nöronların aralarındaki bağlantıların zenginliği nedeniyle bilincin sinirsel karşılığı olabilecekken; nöron bağlantılarının sınırlı olması nedeniyle beyinciğin bilinç üzerinde belirgin bir payı yoktur. Benzer biçimde, uykuda ve bilinç değişikliklerinde bağlantısallık ve buna koşut olarak beynin bütünleştirici etkinliği belirgin olarak azalmaktadır. Kurama göre, bir sistemin bilinçli olabilmesi için aynı zamanda bilgiyi zamansal ve mekânsal çerçevede bütünleştirebilmesi; bu yolla gerçekliğin zengin, kendi içinde uyumlu ve bütünleşik bir resmini oluşturabilmesi gerekir.

Kestirimsel işleme ve geri besleme kuramları: 'Yukarıdan aşağıya' haberleşme etkilerinin bilinçli algı süreçlerini olanaklı kılmaktaki görevini vurgulayan bu kuramlar, beynin genel işleyişine ilişkin ilgi çekici görüşler barındırmaktadır. Kestirimsel işleme kuramına göre; beynin algı işlevi, duyusal uyaranlara dönük bir tür çıkarım veya kestirim sürecinin sonucudur. Beyin 'en iyi kestirimi' yapabilmek için yukarıdan aşağıya dönük 'kestirimlerle', aşağıdan yukarıya olan 'kestirim yanlışlarının' karşılıklı bilgi değiş tokuşuna olanak tanıyan bir program uygular. Bu süreçte yukarıdan aşağıya kestirimler gerektikçe değişmekte ve bu kestirim son ürünü oluşturmaktadır. Felsefi olarak Kant'ın a priori kategorilerini çağrıştıran; matematiksel olarak da Bayesçi istatistiğe yaslanabilecek bu kurama göre, beyin gerçekliğin kurulmasında etkin görev almaktadır. 'Geri besleme' kuramcıları ise, algısal korteksler arasındaki tekrarlayıcı ve geri beslemeli işlemlerin, bilinçli deneyimi oluşturmak için 'yeterli' olacağını ileri sürerler. Birbirlerine koşut nitelikteki çift yönlü sinyaller farklı nöron gruplarını devreye sokarak, talamo-kortikal yapılarda dinamik bir 'çekirdek' oluştururlar. Bu çekirdek, koşullara göre farklı beyin bölgelerini birbirlerine bağlar ya da birbirlerinden serbestleştirir; bu yolla da bilincin tekil ve bütünleşik yapısını doğurur.

4. Önemli başka nörobiyolojik kuramlar:

Damasio beynin işlevlerinin, organizmanın çevresi ile karşılıklı iletişimi dikkate alınmadan doğru anlaşılamayacağını öne sürer.6 Beynin iç ve dış ortamla etkileşimleri, dünyanın zihinde nasıl temsil edileceğini belirlemekte, bunun sonucunda zihin çeşitli dinamik 'haritalar' üretmektedir (interoseptif, propriyoseptif ve eksteroseptif haritalar gibi). Bunlardan örneğin eksteroseptif harita, dış duyu alanındaki olay ya da nesnelere denk düşer. Bütün bu duyusal haritalardan bilincin konusu durumuna gelenleri ise 'temsilleri' oluşturur. Bu temsillerden en temeli, ilkel duygular olarak tanımlanabilecek olan, organizmanın iç durumlarına ilişkin (interoseptif) öznel temsilleridir; bu temsiller hiyerarşik bir biçimde karmaşıklaşarak bildiğimiz anlamda bilinci oluştururlar.

Damasio'ya göre bilinç, bilişsel ve duygusal süreçlerin karmaşık bir etkileşimi ile ortaya çıkar. Bilinç 'benlik'in yanında, yukarıda bahsi geçen temsillerin sentezinden oluşur. 'Benlik' bir algı sürecidir ve bakış açısı (perspective: zihinsel nesneler bireysel bir biçimde haritalaştırılmaktadır), iyelik (sahiplik) (ownership: zihinsel nesnelerin zihinde oldukları bilinmektedir), etkenlik (agency: bedensel eylemler kontrol duygusu ile birliktelik gösterir) ve ilkel duygu denilebilecek öğelerden oluşur. Bu en basit bilinç formuna Damasio ön benlik (protoself) adını verir: ön benlik organizmanın fiziksel durumuna ilişkin içsel bir bütünleştirme eylemidir ve oluşumunda beyin sapı temel bir işlev görür. Ön benlik, dış dünyaya ilişkin nesne algıları ile meşgul olduğunda daha üst hiyerarşideki 'çekirdek benlik' ortaya çıkar. Bu benliğin üstünde ise, geçmiş ve geleceğe ilişkin olma özelliğindeki 'otobiyografik benlik' yer almaktadır. Damasio, bilincin benlikle koşut olarak geliştiğini öne sürer. Böylece, 'çekirdek bilinç' çekirdek benlikle iç içe geçmişken; 'genişlemiş bilinç' otobiyografik benliğe denk düşer. Bu son işlev dil ile uzun süreli belleğe dayanmaktadır. Damasio'nun en önemli savı, ilkel duyguların hiyerarşideki bütün bilinç durumlarının ayrılmaz bir parçası olduğu vurgusudur.

Ortak işlem alanı kuramcılarından olan **Dahaene** bilinçli değerlendirmenin beyin yapılarında dört özel belirtisi (veya 'imzası') olduğunu öne sürer: bunlardan ilki dış kaynaklı duyusal etkinliğin güçlendirilmesi sürecidir ve prefrontal ile parietal loblardaki çok sayıda alanın sorumluluğundadır.[7] İkinci belirti EEG'deki P3 dalgasıdır ve sıklıkla özgül bir bilginin bilince ulaştığına işaret etmektedir. Bu etkinlik yerini son derece güçlü ve yüksek frekanslı sinirsel osilasyonlara bırakır ki, Dahaene bu üçüncü belirtiye bütünsel ateşleme (global ignition) adını verir. Nöronların ateşleme hızları belirli bir eşiği geçtiğinde, başka nöronlar etkin duruma geçer ve karşılıklı ateşleme yoluyla hücre grupları kendi etkinliklerini sürdürebilecek bir potansiyel kazanırlar. Dahaene 'beyin ağı' adını verdiği bu son süreçte 'uzun mesafeli' ağlarda büyük çapta sinyal değişimlerinin görüldüğünü (örneğin prefrontal ve parietal bölgeler arasında); tam bir bilinçli deneyime bu eş zamanlı sinyallerin neden olduğunu öne sürmektedir.

5. Öznel Deneyimin Amacı

Peki bilincin tanımlayıcı niteliği olan öznel deneyimin amacı nedir? Öznel deneyimlerin **epifenomen**, yani fiziksel sinirsel süreçlerin herhangi bir işlevi bulunmayan yan ürünleri olduğu düşüncesi felsefi ve bilimsel çevrelerde yaygın kabul görmemektedir. Bunun karşısında ise ister **dualist** ister **monist (maddeci)** bir felsefi tutumu benimsesinler, temel zihinsel süreçlerden olan öznel deneyimlerin yaşamsal işlevleri olduğunu düşünenler yer almaktadır.

Organizmada öznel deneyimin varlığı davranışsal değişikliklere neden oluyorsa ve bilinçli bir organizma bilinçsiz, ancak benzer düzeyde karmaşık bir sistemle (örneğin hayali bir otomaton ile) karşılaştırıldığında yaşamsal üstünlüğe sahipse; bilinç evrimsel olarak seçilmiş olmalıdır. Donald'ın tezine göre, primat zihninden insan zihnine geçiş adaptasyon sağlayan karmaşık aşamalar yolu ile olmuş; bu her aşama yeni bir ayrımı (farkındalığı, bilinç durumunu) ve temsil sistemini getirmiştir.8 Bütün bu ilkel sistemler modern insanda korunmuş olduğundan, insan zihni aynı anda farklı bilişsel yapıları içermektedir. Donald'a göre söz konusu aşamalar 'bilişsel devrimler' olarak da görülebilir ve bunlar öykünmeci (mimetic), mitsel ve kuramsal evreler biçiminde tanımlanabilirler. Bu devrimlerden ilk ikisi biyolojik değişimlerden köken almıştır ve sırasıyla beynin hacmindeki artış ile konuşma dilinin belirmesine koşut olarak gerçekleşmiştir. Öykünmeci evrede, bedenin, gerçekliği temsil eden bir alet olarak kullanılması olanaklı olmuş; mitsel evrede dilin gelişmesi ile gerçeklik öyküler biçiminde anlatılabilmiştir. Kuramsal evre ise biyolojik bir yeniliğe bağlı olmayan, başta yazı dili (kalıcı görsel semboller) olmak üzere yeni teknolojik araçların geliştirilmesi ile ortaya çıkan; soyut düşünceye izin veren bir bilişsel ilerlemedir. Donald'a göre, her bilişsel evrede beyin farklı bir organizasyon biçimi gösterir, örneğin yazının geliştirilmesinden sonra okuryazarlıkla ilişkili beyin birimleri yerleşmiştir. Donald, bilişsel devrimlerle ilişkili üç çeşit ayrım (farkındalık) durumunun beyindeki karşılıklarının birincil, ikincil ve üçüncül kortekslerde aranabileceğini öne sürer. Örneğin ikincil korteks, birincil duyusal alanlardan (görsel, işitsel ve somatik bölgeler) girdi alarak yüz tanıma ve nesne ayrımı gibi daha üst işlevleri gerçekleştirir. Üçüncül korteks ise sadece ikincil kortekslerle limbik sistem gibi diğer üçüncül kortekslerle karşılıklı bağlantılar oluşturur; en sonunda bu yolla soyut bilişsel süreçler, karmaşık planlama, temsiller ve üst biliş olanaklı hale gelir.

Morsella'ya[9] göre bilincin, birbirinden bağımsız olan sinirsel etkinlikleri ya da bağımsız bilgi işlem süreçlerini 'birleştirme' işlevi olduğuna dair genel bir görüş vardır. Bilincin, zihne ulaşan bilgilerin birbirleriyle uyumlu ve bütünleşik üst temsillerini yaratma işlevi olduğu öne sürülmektedir. Bu sayede oluşturulan duyusal ve bilişsel üst temsiller öğrenilebilir duruma gelir, daha sonra bu temsiller işlenebilir ve buna dayanarak kararlar esnek bir biçimde verilebilir. Bunlar olduğunda yeni koşullara uyum sağlanabilir ve amaçlar doğrultusunda gelecek planlanabilir. Koşut bir teoriye göre; bilinç organizmanın alışkanlıklara dayalı, kendiliğinden ve bilinç dışı homeostatik mekanizmalarının 'planlamalar' yoluyla genişletilmesine yardım etmektedir. Bu işlev, özellikle karmaşık ve kestirimi zor çevrelerde önemlidir.

Öyleyse bilinçli süreçler ile 'bilinç dışı/bilinçsiz' süreçlerin karşılaştırılması, bilincin neliğine ve işlevlerine ilişkin değerli ipuçları verebilecektir. Bu amaçla, gelişimlerinde bilinç dışı süreç ve öğelerin yer aldığı klinik durumlardan **disosiyatif bozuklukları** incelemeye başlayabiliriz.

Bilinç Dışının Keşfi

1. Histeri ve disosiyasyon

'Histeri' hastaları ile uzun yıllar boyunca ilgilenen hekimler; hastalığa ait belirtilerin renkliliği ve klasik tıbbi yöntemler kullanılarak anlaşılmasının zorlukları karşısında şaşkınlık duymuşlardır. Paraliziden, istemsiz hareketlere; trans durumundan epilepsi benzeri nöbetlere kadar uzanan histeri belirtileri hastalar tarafından bütünüyle 'istemsiz' olarak algılanırlar. Histeri belirtilerinin sarsıcı görünümleri, kolaylıkla taklit edilemez olmaları, süreğenlikleri, önemli ıstırap kaynağı olmaları ve yol açtıkları işlev yitimi kişinin doğrudan yararına olabilecek yapaylık (temaruz) olasılığını geride bırakmaktadır. Hastalar izlendikçe belirtilerin başka belirtilere dönüşebileceği, sıklıkla bedensel veya ruhsal travmadan sonra ortaya çıktıkları, hastaların hipnoz yönteminin etkilerine yatkın oldukları ve bazen telkinle düzelebildikleri ayırt edilebilmiştir.

Normal koşullarda algı, kimlik ve bellek sistemlerinin parçası olup bilince ulaşması gerekirken artık bilince ulaşamayan içeriklerden,

bilince fazladan eklenen içeriklere; normal koşullarda istencin denetiminde olması gerekirken artık denetlenemeyen devinimlerden, istemsiz devinimlere kadar uzanan çok çeşitli klinik görüntünün açıklanmasında belirli bir başarıyla kullanılagelen düzenek 'bilinç dışı' disosiyasyon düzeneğidir. Gerçekten terminolojide 'disosiyasyon' zamanla histerinin yerini almış ve histeri belirtilerinin büyük bölümü disosiyatif bozukluklar tanısı altında toplanmıştır.

Disosiyasyon; uyanıklıkta değişikliğin yanı sıra, dikkatin, kimliğin, devinimin, algı ve duygulanım gibi zihinsel süreçlerin öznel bütünleştirilmesinin istemsiz biçimde bozulması olarak tanımlanmaktadır. Disosiyasyon; analjezi, parestezi ve parezi gibi bedensel belirtileri; depersonalizasyon, derealizasyon, duygusal uyuşma ve 'flash-back'ler' gibi ruhsal belirtileri kapsamaktadır. Negatif ve pozitif belirtiler biçiminde bir ayrım yapılırsa, negatif belirtiler duyusal yitim, motor devinimin denetiminde bozulma veya belirli bilişsel içeriğe ulaşılamaması anlamına; pozitif belirtiler ise istemsiz devinimler, flashback'ler ve psödohalüsinasyonlar gibi fazladan *duyusal, motor, duygusal veya bilişsel* içeriğin bilince ve davranışa katılması anlamına gelmektedir.

2. Tarihçe

Tarihsel kayıtlar incelendiğinde; histeri belirtilerini antik dönemlere kadar geriye götürmek olanaklıdır. 19. yüzyıl ise histerinin Batı toplumlarında neredeyse salgın yaptığı bir dönem olarak görülmektedir. Bu dönemin tıbbi metinlerinde histeri, hemen her zaman genç kadınlarda ortaya çıkmakta, hafif klinik görünümlerden önemli yeti yitimiyle sonuçlanabilecek görünümlere kadar geniş bir yelpazede belirtilere neden olmaktadır. Batı kaynaklı tıp metinlerinin derinlemesine incelenmesi, 19 yy.'daki histeri betimlemeleri ile bundan önceki yüzyıllara ait betimlemeler arasında önemli benzerlikler olduğunu ortaya koymaktadır.[10]

Charcot ve Salpetrier kliniğindeki takipçileri histeriye ilişkin ilk sistemli gözlemlerin yapıldığı, bugüne kadar etkileri süren kuramların geliştirildiği bilimsel zemini oluşturmuşlardır. Charcot histeriyi beyinde bir lezyon olmaksızın organik bir beyin hastalığına benzeyen belirtilerin ortaya çıkması biçiminde tanımlamıştır. Charcot histerinin bir sinir sistemi hastalığı olduğunu düşünmüş, histeri belirtilerinin açıklamasında 'dinamik lezyon' kavramını ileri sürmüştür. Buna göre organik kökenli beyin hastalıklarından ayrı olarak, örneğin histerideki motor paralizide motor korteks düzeyinde dinamik (değişken) nitelikte bir bozukluk vardır (bu bozukluk otopside saptanamaz). Charcot çalışmalarını sürdürdükçe histeri hastalarında hipnoz yoluyla telkine başvurmuş ve hipnoza yatkınlığın histeriye özgü tanısal bir özellik olduğunu söylemiştir. Charcot 1880'lerden itibaren histerinin arka planında -yapısal yatkınlığın yanında- fiziksel ya da duygusal örselenmenin bulunduğunu öne sürer. Histeri olgularına ilişkin incelemelerin bu büyük hekim ve çevresinin ilgi dünyasını önemli oranda doldurduğu anlaşılıyor.

Charcot'nun öğrencilerinden **Pierre Janet** histeriyi "...kişiliği oluşturan işlevlerin ve ide sistemlerinin birbirlerinden ayrışmaya ya da serbestleşmeye eğilim gösterdiği bir tür zihinsel depresyon durumu; bilinç alanında daralma" olarak tanımlar. Aynı yazarın disosiyasyon tanımı da buna çok benzerdir: bilinçaltı (subconscious) düşüncelerin bilinçten koparak otonom hale gelmesi. Ona göre histeride görülen pozitif ve negatif belirtiler, bilincin denetiminden çıkmış ve ayrışmış (disosiye olmuş) ilkel zihin işlevlerine dayanmaktadır. Histeride temeldeki sorun hızla değişen ya da karmaşık yapıdaki duyusal uyaranlar karşısında 'kişisel bütünleştirmenin' bozulmasıdır. Janet'ye göre bilincin daralması durumunda kişilerin bilinçlerinde tuttukları şeyler sınırlı duruma gelir. Örneğin; histeriye bağlı paralizisi olan bir hasta artık o uzvuna ilişkin devinim yeteneğinin ayrımında değildir. Janet -nörolojik hastalardan ayrı olarak- histeri hastalarında tutulan alanla ilgili işlevlerin korunduğunun ortaya çıkartılabileceğini ifade eder: örneğin histerik körlüğü olan bir hasta görme gerektiren kimi işlevlerini yerine getirebilir. Janet, histeride davranışların 'psikolojik otomatizma' ismini verdiği zihinsel yapılarla yürütüldüğünü; çevreye dönük karmaşık yanıtların normal şartlarda bilince ulaşabildiklerini ve denetlenebildiklerini, ancak histeride bu yanıtların bilinçli ve olağan zihinsel etkinliğin akışından koptuklarını söyler. Janet'ye göre bu düşünce öğeleri çoğu durumda birbirlerinden ayrışmış, kopmuş olarak var olmaya devam ederler; ancak en ağır olgularda işlevlerini yitirebilirler.

Janet fiziksel hastalık, yorgunluk ve özellikle de örselenme deneyimlerine özgü güçlü duyguların bütünleştirme işlevini bozabileceğini söylerken, yapısal yatkınlığın bu bozulmayı kolaylaştırabileceğini vurgular. Örselenme belleği etkin olduğunda kişi, örselenmenin olduğu andaki eylemi veya eylem girişimini yinelemektedir. Hastalar örselenmeye ilişkin anılarını bilinçli olarak anımsamakta zorlanırken, disosiyasyon durumunda otomatik ve kaçınılmaz biçimde aynı anıları üretmektedirler ve bunların etkisi altındadırlar. Janet, örselenme anılarına birincil ide fikse'ler der; ikincil ide fikse'lerin ise birincil ide fikse'lerle ilişkili fantezi ve rüyalar olduğunu söyler. Janet'ye göre bilinçten ayrışan ideler; algı, düşünce, bellek, duygu, fantezi ve karar verme alt sistemlerinin yanında, birinci kişi bakış açısı da taşıyabilmektedirler. Janet en yüksek gerçeklik işlevinin 'şimdiye' ilişkin olarak tam odaklı ve anlamlı biçimde davranma yetisi olduğunu; bu yetinin kişinin geçmiş deneyimleri ile gelecek planlarının bütünleştirilmesine bağlı olduğunu düşünür. Janet'ye göre histeride bu 'yüksek gerçeklik' işlevine ulaşılamamaktadır.

Breuer ve Freud, ortak yazdıkları 'Bir Histeri Vakasının Analizi' isimli kitaplarında disosiyasyon hastalarında hastalığa dönük biyolojik bir yatkınlık olduğu düşüncesine karşı çıkmışlardır. Freud önceleri disosiyasyonun güçlü duygulara karşı devreye giren bir ego savunması olduğunu düşünür: "Felç olan uzvun ya da yitirilen işlevin bilinçaltında güçlü bir duyguya karşılık geldiğini; bu duygu baskın duruma geçerse uzvun bağımsız kalacağını" söyler. Freud ve Breuer, aynı dönemde histerinin temel nedeninin çocukluk çağı istismarı olduğunu öne sürmüşlerdir; onlara göre bu çağa ait anılar anlatılabilirse, histeri belirtileri düzelecektir (katarsis). Breuer, histeride belirtilerin hipnoid (Fransızcada 'somnambulism') bilinç durumunda oluştuğunu, bunun hipnozda görülen bilinç durumu ile benzer özellikler taşıdığını ve bu anların hastaların hayatında olağan dönemlerle karşılaştırıldığında daha kısıtlı kaldığını öne sürmüştür. Freud burada başka bir düşünceye sahiptir; histerinin gelişiminde hipnoid durumlara gereksinim olmadığını düşünür. Freud çocukluk çağı travması ile disosiyasyon arasındaki ilişkiye olan ilgisini zamanla yitirmiş, bunun yerine psikanalitik yöntemin temel savunma mekanizması olan 'bastırma' fenomenine, 'Ödipus kompleksinde' görüldüğü gibi bilinç dışı dürtülere ve ruhsal çatışmalara yönelmiştir.

Charcot'dan sonra Salpetrier kliniğinin başına geçen **Babinski**,

histeri tablolarındaki tekil histeri belirtileri yerine bunların nörolojik hastalıklarda görülen belirtilerle örtüşmeyen özelliklerine odaklanılması gerektiğini ileri sürmüştür: örneğin histeri paralizilerinde tendon refleksleri artmamaktadır (bunlara negatif ölçütler denilmektedir). Babinski histeri hastalarının telkine ileri düzeyde yatkın olduklarından yola çıkar ve histerinin "kişiye kendi kendine telkin yeteneği sağlayan ruhsal bir durum" olduğunu söyler. Bu nedenle hastaların tedavilerinde ruhsal açıklamalar yerine 'güçlü telkin yolları' kullanılmalıdır.

Birinci Dünya Savaşı yıllarında o döneme kadar fazla tanınmayan bir olgunun ayırdına varılmıştır: erkeklerdeki histeri belirtilerinin. Savaşın farklı taraflarındaki askerlerde anksiyete belirtilerinin yanı sıra, histeri belirtileri oldukça yaygındı. Hurst'e göre bu histeri belirtileri ciltte anestezi veya hiperestezi, körlük, sağırlık, hiperakuzi, kekeleme, afoni, mutizm, kontraktürler (distoni), paraliziler, tremor ve nöbetler biçimindeydi. Bu yakınmalar nedeniyle savaşa devam edemeyen askerlerin sayısı o kadar çoktu ki cephede ve cephe gerisinde psikiyatri hizmetlerinin hızla yaygınlaşması gerekti.

Kretschmer histeri belirtilerinin ontogenetik olarak belirlenmiş, yaşamsal değeri olan ilkel yanıt biçimleri olduğunu öne sürmüştür. Kretschmer, burada Mörchen'in savaş histerisine ilişkin düşüncelerini paylaşır: Savaş tehditi altında yaşamda kalabilmek için otomatik biçimde (oto hipnozla) motor ve duyusal aygıtlar serbestleşmektedir ya da bazen sistemli bir taklidi düşündüren belirtiler oluşmaktadır. İlk durumdaki ilkel davranışlar yeterince organize olmamalarına rağmen yine de yaşamsal önem taşımaktadırlar ve hayvanlarda tehdit karşısında ortaya çıkan 'dürtüsel kaçışma' ile 'ölü taklidi' fenomenlerine benzemektedirler. Kretschmer; 'dürtüsel kaçışmayı' 'histerik hiperkinezi' adını verdiği durumda görülen korku, duygusal krizler, çocuksu davranışlar, füg, tremor ve konvülsiyon belirtilerine; 'ölü taklidini' ya da 'refleks hareketsizliği' ise dış uyaranlara yanıtın azaldığı ve istencin bozulduğu 'hipnoid'/'stüporoz' durumlara benzetmiştir. Yine histerinin iki türü olduğunu; bunlardan toplumsal olanının hastalık, savaş ve kazalara karşılık ortaya çıktığını; endojen türünün ise, daha genç yaşlarda, ailesel ve erotik çatışmalara bağlı olduğunu yazmıştır. Kretschmer; histeri gelişiminde karakterden çok deneyimin etkilerinin ve dış koşulların önemli olduğunu öne sürer.[11]

3. Tanı sistemleri ve disosiyasyonun kliniği

DSM-5; depersonalizasyon ve derealizasyon kavramlarında özetlenebilecek algı işlevine ilişkin değişimleri; amnezi, füg gibi belleğe ilişkin bozulmaları; trans ve ele geçirilme gibi bilinç değişimlerini; disosiyatif kimlik bozukluğu ve baskı altında ikna süreçleri gibi kimliğin parçalandığı durumları disosiyatif bozukluklar başlığı altında değerlendirmektedir. ICD-10'a göre konversiyon da (DSM-5'te işlevsel nörolojik bozukluk) bedensel belirtilerin ön planda olduğu disosiyatif bir durumdur. Bu tanılar başka bir psikiyatrik bozukluğun varlığında da konulabilmektedir. Belirtilerin bir maddenin etkisine ya da epilepsi gibi tıbbi ya da nörolojik bir duruma bağlı olmaması koşulu bulunmaktadır. Disosiyatif bozukluklara özgü fenomenlerin daha iyi anlaşılabilmesi için bazı örnek durumlara ilişkin bilgi vereceğiz.

a. İşlevsel nörolojik bozukluklar

İşlevsel nörolojik bozukluk (İNB) tanısı, nörolojik ve tıbbi nedenlere bağlanamayan motor ve duyusal belirtilerin varlığında konulan bir tanıdır. DSM-5 ile gelen bu yeni tanı, daha önceki yıllarda 'konversiyon' olarak adlandırılan klinik duruma türdeştir. İşlevsel nörolojik bozukluğun bir dışlama tanısı olmadığı, hastaların belli başlı özgül belirtiler gösterebilecekleri akılda bulundurulmalıdır. Gerçekte, kimi muayene bulguları tanıya önemli oranda yardımcı olmaktadır: bir uzuvda agonist ve antagonist kasların eşzamanlı kasılıyor olması, anatomik sınırlara uymayan motor veya duyusal yitimler, bulguların muayeneler arasında değişiklik göstermesi, astasia-abasia'daki gibi ekonomik olmayan devinim biçimi ve dikkatin çelinmesi ile azalan istem dışı motor belirtiler gibi.

Epileptik olmayan nöbetlerde (psikojen nöbetler) nöbetlerin klinik görünümü epileptik nöbetlere özgü görünümlerden ayrılabilir. Örneğin; psikojen nöbetlerde gözler sıkı sıkıya kapalı iken 'yaygın tonik klonik nöbetlerde' gözler genellikle açıktır; yaygın tonik klonik bir nöbette konuşma, ağlama ya da dışarıdan gelen uyaranlara karşı yanıt beklenmez; epilepsi nöbetlerinden sonra bir süre şaşkınlık görülür vb. Daha önceki tanı sistemlerinde (DSM-IV ve öncesi) konversiyon belirtilerinin gelişiminde ruhsal çatışma ve diğer stresörlerle bağlantı vurgulanmakta ve tanı konulabilmesi için belirtilerin gelişiminde bu bağlantının gösterilmesi istenmekte idi. Ancak, gerek ruhsal stresörler ile belirtiler arasındaki ilişkinin saptanmasında yaşanan olgu temelindeki zorluklar; gerekse ruhsal stresörler ile ruhsal bozukluklar ve tıbbi hastalıklar arasındaki ilişkilerin belirgin özgüllük taşımaması nedenleriyle bu koşul DSM-5 ölçütlerinde yer bulamamıştır.[12,13]

b. Depersonalizasyon/derealizasyon:

Depersonalizasyon kişinin kendisine yabancılaşma ve kendisinden kopma duygularına verilen addır. Bu deneyimler rüyada imiş gibi olma, bir robotmuş gibi davranma ya da kendisini dışarıdan bir filmdeymişçesine izleme duyumu biçiminde olabilir. Depersonalizasyon yaşayan kişiler kendi zihinsel süreçlerini ve bedenlerini dışarıdan bir gözlemci gibi algıladıklarını söylerler. Yine genellikle kendi düşünce, algı ve eylemleri üzerinde kontrollerini kaybettikleri duygusunu taşımaktadırlar. Derealizasyonda ise benzer temalar bu kez dış dünyaya dönük olarak ortaya çıkmaktadır. Kişiler ve nesneler gerçek dışı, cansız, biçim değiştirmiş veya bir sis perdesi arkasında imiş gibi algılanır. Depersonalizasyon/derealizasyon bozukluğu hastaları bu belirtileri çok sık ya da kesintisiz olarak yaşamaktadırlar. Hastalar bu belirtileri nedeniyle nöroloji ve oftalmoloji uzmanlarına başvurabilirler. Hastalarda anksiyete ve depresif bozukluk oranları oldukça yüksektir.

Depersonalizasyon belirtileri hafif biçimleri ile bazen olağan gündelik yaşamda da görülebilir: bir araştırmada sağlıklı gruplarda bu belirtilerin sıklığı yıllık %20'lerde bulunmuştur. Depersonalizasyon/derealizasyon fenomenleri temporal ve pariyetal epilepsisi olan hastaların auralarında ve migrende görülebilmektedir. Pennfield, deneylerinde superior temporal korteksin elektrikle uyarımı ile beden-dışı deneyimi benzeri belirtiler oluşturabilmiştir. Bir hastada temporal-parietal bileşkenin elektrikle uyarılması ile beden-dışı deneyimi ve görsel nitelikte uzuv illüzyonları oluşturulabilmiştir. LSD gibi halusinojenler, ketamin ve kannabis benzer deneyimlere yol açabilir. Depersonalizasyon bozukluğu olan hastaların bir grubunda belirtiler travma niteliğinde bir olaydan sonra değil, ilk kez bu türden psikoaktif maddelerin kullanımından sonra ortaya çıkmakta ve sürmektedir. Bir depersonalizasyon türü olan

beden-dışı fenomenler ile psikotik bozukluklarda, şizotipal kişilik yapılanmasında, travma sonrası stres bozukluğunda, anestezi etkisinde, uçuş sırasında ve düşük yer çekimi etkisi altında karşılaşılabilmektedir. Son iki gruptaki belirtiler, vestibüler sistemin de beden-dışı fenomenlerin gelişiminde önemli olabileceğini düşündürmektedir.[14]

c. Disosiyatif trans bozukluğu ve ele geçirilme:

DSM-IV'e göre disosiyatif trans bozukluğu; bilinç durumu, kimlik ve bellek gibi alanlara ilişkin işlevlerin bozulduğu, dünyanın bazı bölgelerine ve kültürlerine özgü bir sendromdur. Disosiyatif transta yakın çevrenin ayrımında azalmaya ek olarak, kişice kendi kontrolü dışında algılanan steryotipik davranış ve devinimler gözlenir. Ele geçirilme ('posession') durumunda ise; kişi bu belirtiler boyunca, bir ruha, güce, tanrıya ya da kişiye dayandırdığı yeni bir kimlik kazanır. Bu nöbetlerden sonra sıklıkla duruma ilişkin amnezi gelişir. Steryotipik nitelikteki davranışların biçimi ve diğer klinik özellikler, kültürler arasında başka başka olma eğilimindedir. Diğer disosiyatif bozukluklarda olduğu gibi belirtiler genellikle yineleyici ve süreğendir; rahatsızlık vericidir ve sıklıkla kişi ile çevresi arasındaki çatışmalar sonucunda ortaya çıkar. Trans durumları dini bir ritüelin veya kültürel bir törenin parçası olduklarında patolojik kabul edilmezler. Singapur'dan elli beş disosiyatif trans bozukluğu olgusunun incelendiği bir çalışmaya göre, trans nöbetleri boyunca anksiyete ile uyumlu bedensel yakınmalar; otonom sistemin aşırı etkinliği; yarı amaçlı devinimler arasında ise bedende kasılma, yere düşme, zıplama, dans etme, kendi bedenine ve çevredeki eşyalara vurma, yerde yuvarlanma, bağırma, ayrı bir dil ile ya da anlaşılmaz biçimde konuşma, hayvan sesleri çıkartma, yeni kimliğini dile getirme ve onun aracılığıyla haberler iletme; bazen de mutizm görülür. Disosiyatif trans bozukluğunun dünyanın bazı bölgelerinde karşılaşılan en sık disosiyatif bozukluk türü olduğu bildirilmektedir.[15]

Olguların niteliklerine bakılırsa; disosiyatif trans bozukluğundaki belirtilerin, Batı toplumlarında bildirilen 'hipnoid' durumlara ve psödonöbetlere benzediği, bazı yönlerden de disosiyatif kimlik bozukluğunu çağrıştırdığı ayırt edilebilecektir.

d. Psödohalüsinasyonlar ve Disosiyatif Halusinoz:

Psödohalüsinasyonlar gerçek halüsinasyonlardan ayırt edilebilen, sıklıkla disosiyatif deneyimlerle ilişkilendirilen algı bozukluklarıdır. Jaspers, psödohalüsinasyonların duyusal tutarlılık taşımadıklarını, kişi tarafından nesnel olarak algılanmadıklarını ve kendi zihninin dışında görülmediklerini vurgular. Psödohalüsinasyonlara psikotik belirtiler eşlik etmez ve hastalarda iç görü korunmuştur. Psödohalüsinasyonların içerikleri genelde çocuksu ve fantastik niteliktedir ya da 'sembolik' bir anlamları saptanabilir. Nörolojik kaynaklı ve ilaç ya da madde etkisine bağlı halüsinasyonlarda da iç görünün ağırlıkla korunabileceği unutulmamalıdır.

Ruhsal bir tehdit karşısında akut olarak başlayan ve saatler ya da günler süren **disosiyatif halüsinoz** tablolarında trans (hipnoid durum) durumuna benzeyen bir bilinç değişikliği; korku, dehşet veya öfke gibi duygusal yanıtlar; otonom sistemin aşırı etkinliği, dürtüsellik (kendine zarar verme, öz kıyım girişimleri ve saldırganlık gibi) ve travma içeriğini yansıtan psödohalüsinasyonlar saptanmaktadır. Atağın sonlanmasından sonra genelde o döneme ilişkin amnezi dikkati çeker.[16]

e. Hipnoz:

Bilinç durumu değişikliklerinden biri olan hipnozda, kişi hayali deneyimleri kışkırtan telkinlere yanıt vermekte; bilinçli algı, bellek ve davranışlarında değişim yaşamaktadır. Bu süreçte, kişi hipnoz deneyiminin içine çekilmekte ve buna odaklanmakta (absorption); süreç dışı uyaranlardan ve çevreden kopmakta (dissosiyasyon); ve kişinin kendiliğinden düşüncelerinde ve eleştirel yargılamasında azalma ortaya çıkmaktadır (telkine yatkınlık). Hipnozdaki fenomenler ile histeri belirtileri arasında önemli görüntü benzerlikleri vardır ve histeri hastalarının hipnoza epeyce yatkın oldukları bildirilmiştir. Hipnoza yatkınlığı olan kişilerde oluşturulabilecek fenomenler bazen şaşırtıcı özellikler taşır. Örneğin hipnotik analjezi kullanılarak hastaların tedaviye dirençli ağrıları dindirilebilmiş, hatta hastalara anestezi olmaksızın önemli cerrahi girişimler uygulanabilmiştir. Hipnoz kullanıldığında ağrıya ilişkin fizyolojik yanıtlar (otonom sistem yanıtı) baskılanamamaktadır, bu bulgu hipnozun ağrının bilinç düzeyinde algılanmasını engellediğini düşündürmektedir. Hipnozla, disosiyatif bozukluklarda görülen türden psödonörolojik belirtiler, amnezi ve trans benzeri otomatik fenomenler oluşturulabilmektedir. Çalışmalar hipnoz ile disosiyatif durumların benzer sinirsel karşılıkları olabileceğini düşündürmektedir.[17]

4. Birinci kişi bakışı açısından disosiyasyon

Disosiyatif bozukluk hastaları yaşadıkları belirtileri istemli olarak oluşturdukları, hatta bu belirtileri denetlemenin ellerinde olduğu biçimindeki en küçük bir imayı bile kabul etmeye yanaşmazlar; çünkü deneyimleri birçok bakımdan bunun tam tersi niteliktedir. Örneğin belirtilerin ruhsal kökeni hakkında doktor tarafından yapılan ilk açıklamadan sonra psikojen nöbet hastalarının önemli bölümü 'şaşırdıklarını', 'tanıyı anlamak için çabaladıklarını' veya 'söylenenlere inanmakta zorlandıklarını' bildirmişlerdir. Yine psikolojik açıklamaların geçmiş deneyimlerine uymadığını düşünen hastalar çoktur. Hastaların çoğunda nöbetlerin psikolojik nedenlerle oluşamayacağı düşüncesi vardır; çoğu kendilerini ruhsal hasta olarak görmezler. Birçok hasta tanıya rağmen hastalıklarının kafa travması ya da epilepsi nedeniyle olduğu düşüncesini korurlar.[18] Konversiyon hastalarının her ne kadar belirtilerine karşılık 'güzel aldırmazlık' ('la belle indifference') gösterdikleri bildirilmiş olsa da bu durum hastalar arasında çok yaygın değildir; birçok hasta yaşadıkları belirtiler nedeniyle önemli düzeyde kaygı duyarlar.[19] Güzel aldırmazlığın tıbbi ve nörolojik hastalıklarda da olabileceği savından yola çıkarak bu özelliğin tanı koydurucu niteliği konusunda önemli eleştiriler getirilmektedir.

Psikojen nöbetler sonrasında nöbet deneyimleri sorgulanan hastalar ya hiçbir şeyi anımsamadıklarını söylerler ya da dışarıdaki sesleri boğuk, anlaşılmaz olarak duyduklarını; bazen de dışarıdaki sesleri duydukları halde yanıt veremediklerini anlatırlar. Nitel çalışmalara göre hastalar psikojen nöbetlerini kontrol edilemez ve kestirilmesi güç olarak gördüklerini bildirmektedir. Bazı hastalar nöbetleri öncesinde korku türünden şiddetli duygular yaşadıklarını söylerler. Nöbetler sırasında 'duygusuzlaşmış gibi hissedildiği' ya da 'olumsuz duygular yaşandığı', bazen 'gerçekdışı' ve 'tuhaf' ya da 'hapsedilmiş' gibi duyumsandığı bildirilebilmektedir. Birçok hasta psikojen nöbetler nedeniyle çaresiz hissettiklerini, önemli yeti yitimi yaşadıklarını, iş ve aile yaşamlarında bozulmalar olduğunu bildirirler. Hastalar 'başkalarını sıkmamak ve yük olmamak

için' ve 'iyi karşılanmayacağı için' nöbetlerini çevrelerine anlatmak istemeyebilirler. Nöbetler sonrasında evden yalnız çıkılmaması, günlük etkinliklerden ve dış çevrelerden uzak kalınması gibi kaçınma davranışları oldukça sıktır.[20]

Sonuç olarak, disosiyatif bozukluğu olan hastaların belirtilerini büyük oranda tıbbi hastalıklar çerçevesinde değerlendikleri, belirtiler karşısında önemli oranda kaygı duydukları, toplumsal ve mesleki yitimler yaşadıkları, ayrıca doktorların psikolojik açıklamalarına kolaylıkla inanmadıkları söylenebilir.

Ek-Katatonik Bilinç

Katatoni; devinimin ve iletişimin azalması ya da yok olması ile giden psikomotor bir sendromdur. Katatoni genellikle şiddetli ruhsal bozukluklarda görülür, ancak merkezi sinir sistemini etkileyen tıbbi ve nörolojik durumlarda da katatoniye rastlanabilmektedir. Katatoni geçmişte büyük oranda şizofreninin bir alt tipi sanılmışsa da en sık iki uçlu bozukluğa bağlı olarak görülmektedir. Katatoninin erken tanınması bu durumun neden olacağı tıbbi komplikasyonların önlenmesi bakımından büyük önem taşır.

Katatoni birbirinden ayrı klinik görünümler vermektedir. Bunlardan klasik 'akinetik katatoni' alt türünde; hasta boş bir şekilde bakar ya da gözleri sıkı sıkıya yumuludur ve yanıtsız gözükmektedir. Gerek sözel gerekse ağrılı uyarana yanıt belirgin azalmıştır. Psikomotor etkinliğin olmaması veya çok az olması ve çevreyle bağın kesilmesine 'stüpor' adı verilir. Hastalarda sözel yanıtlar yoktur veya çok azalmıştır (mutizm). Dış uyaranlara, komutlara, görüşmecinin tutumuna, gıda ve sıvı alımına karşı etkin bir karşıtlık olabilir (negativizm); uzuvlarda rijidite (balmumu esnekliği veya gegenhalten biçiminde); postürün tuhaf biçimler alması ve edilgen biçimde oluşturulan postürün uzun süre korunması (katalepsi) görülebilir. 'Otomatik boyun eğme' denilen belirtide hasta tehlikeli de olsa söylenen bütün komutları yerine getirir. Ekolali, ekopraksi, steryotipi, grimas ve manyerizm gibi amaçsız görünen davranış türleri katatoninin diğer belirtileridir.

'Uyarılmış katatonide' (egzite katatoni) hastalarda amaçsız ve dürtüsel nitelikteki devinim dikkati çeker. Hastalarda psikomotor ajitasyon, saldırganlık ve konfüzyon olabilir. 'Habis katatoni' alt türü, katatoniye otonom düzensizlik bulgularının (ateş, diyaforez, yaşamsal bulgularda değişiklik) eşlik etmesi durumudur. Bu durum klinik olarak nöroleptik malin sendromla benzer özellikler taşır ve tedavinin hızla başlanması mortalite olasılığını azaltır.

Dış uyaranlara (sözel ve ağrılı) karşı yanıtsızlık, hastanın uyanık olmadığı ve çevresinin bütünüyle ayrımında olmadığı biçiminde yorumlanmamalıdır. Hastalar bazen katatoni belirtileri gerilediktен sonra önceki durumlarında tanıklık ettikleri olayları ayrıntılı biçimde anlatabilmektedirler. Hastaların bir kısmında ise döneme ilişkin amnezi dikkati çeker. Katatonideki deneyimlerini sonradan anlatması istenen hastaların anlatılarının kısa ve rastgele olduğu görülür. Bu deneyimlere ilişkin olarak hastalar en sık olarak 'korkutucu' hezeyan ve halüsinasyonlar tanımlarlar; bunun yanı sıra, Schneider belirtileri, 'devinimleri kontrol edememe', 'kilitlenme', 'zihnin düşüncelerle dolu olması', 'dünyadan kopmuş olma', 'şaşkınlık hissi', 'söylenen şeylere uyum sağlamış olma', 'zarar görme korkusu', 'keder' ve 'sevdiklerini özleme' türünden anlatılar getirebilirler. Katatoni hastaları genelde motor ve davranışsal belirtilerinin ayrımında değillerdir; düzelmeden sonra da katatoni dönemine bağlı işlev bozukluğunu yadsıyabilirler.[21]

5. Disosiyasyonun İşlevsel Karşılıkları: Gündelik Hayatta Disosiyasyon

Evrensel niteliğinden kuşku duyulmayacak olan disosiyatif deneyimlerin psikopatolojik anlamını kavrayabilmek, bu deneyimlerin gelişiminde nasıl ve neden sorularına yanıt verebilmek için; gündelik yaşamdaki disosiyatif deneyimlere odaklanmak yerinde olacaktır. Burada travma karşısında bir yanıt olarak disosiyasyonu, ardından disosiyasyonun toplumsal-kültürel-dini işlev gördüğü durumları ve son olarak da gündelik yaşamdan disosiyasyonu andıran bazı fenomenleri inceleyeceğiz.

a. Travma ve disosiyasyon

Ruhsal veya fiziksel **tehdit ya da travma** diye tanımlanabilecek koşullarda kişiler önemli oranlarda disosiyatif yakınmalar belirtirler. Sarsıcı bir haber alındığında ya da geçirilen bir kaza karşısındaki "dizlerim çözüldü", "dilim tutuldu", "gerçek değil gibiydi", "dışarıdan izler gibiydim" gibi anlatımlar ile betimlenen öznel, ancak bir yere kadar klinik olarak da gözlenmesi olanaklı güçlü deneyimler bu gruba girerler. Örseleyici bir olayla karşılaşan kişiler ilk andaki bir değerlendirme aşamasından sonra; korku, öfke, üzüntü veya tiksinti duyguları yaşarlar. Bazı kişilerde ise bu duyguların şiddetini azaltan 'duygusal' uyuşma ve 'gerçek dışılık' hissi oluşmaktadır. Bu duygusal yanıtlara kalp hızı değişiklikleri, baş dönmesi, hızlı nefes alıp verme, sıcak basması, titreme, terleme ve bulantı gibi fizyolojik yanıtlar eşlik eder. Önemli bir yanıt biçimi ise bilişsel alanda dikkati çeken disosiyatif belirtilerdir. Bu belirtiler şaşkınlık durumu, olan bitene ilginin azalması, baka kalma, konuşmada ve diğer davranışsal yanıtlarda azalma biçiminde gözlenebilir. Buna öznel alanda; depersonalizasyon ve derealizasyon, korku duygusunun azalması, duyguların körelmesi, zihinde 'boşluk' duygusu, konuşamama, hareket edememe, bedende kasılma, zaman algısında ve diğer algılarda değişiklikler ve anestezi gibi deneyimler eşlik eder.

İnsanların tehdit karşısındaki verdikleri bu yanıtlara eş yanıtlar hayvanlarda da gösterilmiştir. Avcı bir hayvanla karşılaşan av niteliğindeki bir organizma, karşılaşma anında önce bütün devinimlerini durdurur (donma yanıtı). Bunun davranışsal ve fizyolojik karşılıkları; dikkatin avcı üzerinde toplanması, kalp hızının azalması, analjezi gelişmesi ve organizmanın irkilme refleksine hazır duruma gelmesidir. Avcı türün daha fazla yaklaşması durumunda 'kaç veya savaş' yanıtı diye adlandırılan diğer savunma düzenekleri devreye sokulur. Kaçma veya savaşma yanıtı başarılı olmadığında ve organizma avcı tarafından kapana kıstırıldığında 'tonik devinimsizlik' (tonic immobility) denilen güçlü ama hızla geri döndürülebilecek aşamaya geçilir. Burada kas-iskelet etkinliği istemsiz biçimde artmıştır ve otonom sistem etkinleşmesi söz konusudur. Organizmada tam bir devinimsizlik, yanıtsızlık, ses çıkartmama, hedefsiz biçimde bakakalma, analjezi ve bal mumu esnekliği görülür. Bu yanıtın avcı türün saldırganlığını geçiştirebileceği gözlenmiştir; ayrıca yaralanma sonucundaki kan kaybını azaltabileceği düşünülmektedir. Tonik devinimsizlik benzeri deneyimlerin cinsel saldırı, uçak kazaları ve vahşi hayvan saldırıları gibi şiddetli travma deneyimi yaşayan insanlarda da bildirilmesi, travmadan sonra ortaya çıkan disosiyatif yanıtların, korku yanıtı ile ilişkili diğer savunma yanıtları gibi filogenetik kökenli olabileceklerini düşündürmektedir.[22,23]

b. Mistik deneyimler, trans ve ele geçirilme

Birçok toplumda **trans** ve **ele geçirilme**; dini, mistik ve kültürel ritüellerin bir parçasıdır. Kültürler arasında ayrımlara rağmen; ritüel niteliğinde trans süreçleri genellikle dualar, ilahiler, vurmalı ezgiler, dans ve steryotipik devinimlerle başlatılır ve sürdürülür. Bu aşamada kişinin ritüelin içine çekildiği, 'eylemi ile yetilerinin birebir uyum sağladığı', 'geri kalan herşeyin unutulduğu' bir durum oluşturulur. Bazı durumlarda ekstazi (vecd) ortaya çıkabilir ki, sıklıkla çok güzel veya kutsal bir kişiyle (ya da şeyle) tanıklık durumu olarak tanımlanmaktadır. Disosiyatif deneyimleri çağrıştıracak biçimde, çevre ile bağın önemli düzeyde azaldığı ancak belirli bir alana dönük olarak odaklanmanın arttığı (örn. transı başlatan kişiye, icra edilen dans eylemine) bir bilinç değişikliği transın belirleyici özellikleridir. Bu bakımdan trans durumu, Janet'nin tanımladığı biçimde 'bilincin daraldığı' disosiyasyon fenomeni ile birçok ortak özellik taşımaktadır. Ritüel, töreni bitirmeye dönük hazırlıkların ardından bitirildiğinde, kişilerdeki bilinç değişikline ait özellikler de ortadan kalkmış olur. Yeni çalışmalar; transın dini ve kültürel bir deneyim olarak yaygın olduğu toplumlarda, bu ritüellerin dışında ortaya çıkan patolojik trans durumlarının disosiyatif bozukluklardaki gibi stresörlerle ve diğer psikiyatrik bozukluklarla ilgili olduklarını, bu durumlarda ayrıca o kültüre özgü temaların ve ele geçirilme öğesinin sık olduğunu göstermektedir.[24]

c. Gündelik yaşamda disosiyasyonu andıran durumlar

Uyanıklık dönemlerinde olmalarına rağmen, dış uyaranlarla bağlantının büyük oranda azaldığı durumlardan 'gündüz düşleri' ile disosiyatif deneyimler arasındaki benzerlikler üzerinde durulmaktadır. Bu deneyimler devinimsizlik dönemlerinde, bazen de olağan davranışlar sırasında ortaya çıkarlar (örneğin araç kullanırken, yürürken, duş alırken ya da basit bilgisayar oyunlarını oynarken); bu anlarda kişi kendi iç dünyasındaki düşüncelere, imgelere ve anılarına döner, bu olurken çevreden, süren davranışlardan ve akan zamandan kopmaktadır. Hilgard'a göre gündelik yaşamdaki disosiyatif durumların bir türü, dış kaynaklı deneyimin bilinçli ayrımı tamamen kapladığı etkinliklerde görülen biçimidir. Örneğin, müzik ve dans gibi sanatsal etkinliklerde, kitap okurken veya sinema filmi izlerken çevrenin ve kendimizin ayrımında olmadığımız bir bilinç durumu ortaya çıkmaktadır.[25]

6. Davranışlarımızdaki Bilinç Dışılık Sorunu: Bilişsel Bilinç Dışı

İnsanlar kendi davranışlarının bilinçli amaçları doğrultusunda gerçekleştiğine ve verdikleri kararlarında özgür olduklarına inanırlar. Örneğin oturduğum yerden kalkarak kitaplığa gider ve aklımdaki bir kitabı alabilirim veya bunu yapmak istemeyebilirim. Bu seçenekli davranış potansiyeli, bana özgür olduğum izlenimi vermektedir: yani önümdeki seçenekler karşısında bunlardan herhangi birini seçmek elimdedir. Dikkatli bir okuyucu bu senaryoda seçeneklerin bilincimizde 'o anda' beliren düşünceler ve eğilimlere ilişkin olduğunu kolaylıkla ayırt edebilecektir. Bu düşünceler elbette geçmişe dayalı uzak niyetlerimiz ile ilişkilidir (kitap okumanın anlamı, okunarak araştırılan konunun ne olduğu gibi); ancak bunların doğrudan kendisi olmayıp yeni ortaya çıkmakta ve daha yakın bir niyeti içermektedir.

19. yy'da ortaya atılan yukarıdaki düşünce deneyi şöyle sürer: kitaplığa giderek aklımdaki bir kitabı almak gibi görece uzun ve sakin bir süreçte verilen kararlarımız, harekete geçmeden saniyeler, bazen dakikalar öncesinde insan zihninde belirip geçen düşüncelerimize denk düşmektedir; ama sadece bu kadar. Devinim (örneğin yerinden kalkma eyleminin başlaması) önceki düşüncelerimizin (niyetlerimizin) artık bilincimizde bulunmadığı bir süreçte gerçekleşir. Otomatik olan ve alışkanlıkları çağrıştıran bu davranışlar önceki niyetlerin üzerine eklenmişlerdir, ama kendilerine özgü, daha farklı bir amaç katmanı taşırlar. Mele'e göre bu davranışlar; ancak daha uzak niyetler yoluyla anlaşılabilirler.[26]

'Bilişsel bilinç dışı' kavramı, bilişsel ve davranışsal alanda bilinç dışılığın araştırılmasına dönük çabaları içermektedir. Yukarıdaki örnekten hareket edecek olursak; davranışlarımızın önemli bir bölümünü oluşturan kesimi 'bilinç dışı', 'ayrımında olunmayan'' ya da 'otomatizma' olarak tanımlanan eylemlerden oluşmaktadır. Bu eylemler; evrimsel olarak oldukça gelişmişlerdir ve paralel nitelikte karmaşık bilgi işlem süreçlerine gereksinim duyarlar. Karmaşık özelliklerine rağmen dikkat gerektirmeden hızla yerine getirilebilirler. Ayrıca, dış uyaranlara bağımlı ve bu bakımdan daha plansız niteliktedirler. Arkaik ve sözel olmayan bir yanları vardır. 'Bilinçli' davranışlarımız ise bu özelliklerin karşıtı özelliklere sahiptir: örneğin planlı, kurallı ve esnektirler.

'Bilinç dışı' biliş ve davranışlar kümesi; klasik koşullanma, prosedür belleği ve 'priming' gibi gizli (implicit) öğrenme süreçlerinden, kişinin bilinçli ayrımında olmadığı algı süreçlerine (örn. dorsal görme yolağı ve subliminal uyaranlar); 'somatik belirteç' varsayımında açıklandığı biçimiyle limbik sistemin ve bedensel duyuların yönetimindeki gizli bilgi işleme ve karar verme süreçlerinden sosyal durumlardaki ön yargılı kararlarımıza kadar birbirinden oldukça farklı öğelerden oluşur. Sağduyuya ilk bakışta ters olan bilişsel bilinç dışı kavramı, insan zihnine ilişkin yerleşik kuramlarımızı sarsmaktadır.

Yanıt zamanı (reaksiyon zamanı) deneyleri otomatik beyin süreçlerinin kavramsallaştırılması bakımından ilgiye değer sonuçlar sunmaktadır. Genellikle dış uyaranlara karşı en hızlı motor yanıtın verilmesinin istendiği bu deneylerde, yanıt uyarıyı izleyerek 100 ms dolayında ortaya çıkmaktadır. Diğer yandan, deneklerden motor yanıtlarının ayrımına vardıklarında bunu sözel olarak bildirmeleri istenirse, sözel yanıtların uyaranlardan 500 ms sonra geldiği bulunmuştur. Yani verilen motor yanıtın bilinçli ayrımına yanıttan 300-400 ms sonra ulaşılabilmektedir. Bu bulgular; dış uyaranlara ani yanıt vermemiz gereken gündelik deneyimlerimizle uyumludur; örneğin düşmekte olan bir bardağı tutmak için hamle yaptığımızın bilincine daha sonra ulaşırız. Oldukça ilginç bir araştırma sonucu olarak; deneklerden yanıt zamanlarını yavaş yavaş artırmaya çalışmaları istendiğinde yanıt süreleri birdenbire artmakta, bu durumda yanıt zamanı en az 500 ve 1000 ms aralığında gerçekleşmektedir. Kısaca, bu deneylerin de gösterdiği gibi otomatik motor süreçler hızlı ve genelde kontrol dışı süreçler iken; bilinçli süreçler esnek ve planlı ancak yavaş niteliktedirler.

Libet'in ünlü devinim deneyi, bilinçli karar süreçlerinin sinirsel düzenekleri ve özgür istenç kavramına ilişkin önemli bir tartışma başlatmıştır. Deneyin bulguları şöyle özetlenebilir: deneydeki gibi kendiliğimizden el bileğimizi hareket ettirme türünden istemli eylemlerimize karar verdiğimiz an, eylemin 'planlanmasının' sinirsel karşılığı olarak görülen hazırlık potansiyelleri ile eş zamanlı değildir; öznel karar bu hazırlık potansiyellerinden yaklaşık 350 ms sonra ortaya çıkmaktadır (öznel karardan 200 ms sonra ise devinim gerçekleşmektedir). Söz konusu deney takip eden yıllarda

tekrarlanmış ve eylem öncesi planlamaya izin verilen çalışmalarda bu süre daha geriye götürülebilmiştir (yaklaşık 500 ms). Benzer paradigmanın kullanıldığı bir fMRI çalışmasının sonuçları daha da ilginçtir: öznel karar verilme anından 10 saniye önce prefrontal ve parietal bölgedeki BOLD sinyallerinin mekânsal örüntüsü, verilecek kararın sağ mı sol elle mi uygulanacağını öngörebilmektedir. Ancak burada; çok değişkenli analizler kullanılarak yapılan tahminlerin doğruluk oranları oldukça düşüktür. Libet, deneyinin istemli devinim süreçlerinin bilinç dışı olarak başlatıldığını gösterdiğini öne sürmüştür. Ancak, yine Libet'e göre bilinç dışı başlayan bu süreç devinim kararının öznel ayrımından itibaren yaklaşık 200 ms içinde durdurulabilir. Başkaları, deneylerin sonuçlarının 'özgür istence' ilişkin kabullerimizi sarsan önemli bir kanıt sunduğunu öne sürmüşlerdir: "Kararlarımız bilinçli süreçlerden önce veriliyorsa gerçekte 'karar' olarak düşünülemezler", "Öyle ise istemli kararlar otomatik sinirsel süreçlerin yansıması olan işlevsiz epifenomenler gibi ele alınmalıdır".[27, 28]

Libet deneylerinin istencin kararlarımızda bir etkisi olmadığı biçiminde yorumlanmasına karşılık şu savlar öne sürülmektedir: 1- Kullanılan paradigmalar günlük yaşamı uygun olarak yansıtmamaktadır, örneğin ödev kişinin kayıtsız olduğu yansız nitelikte seçimlerden oluşmaktadır; bu nedenle belirli 'öznel' değeri olan seçimleri ya da 'ahlaki' seçimleri yansıtmamaktadır. 2- Her ne kadar deneylerde seçimlerin 'zamanlamasına' ya da 'yönüne (sağ/sol)' ilişkin süreç bilinç dışı veya otomatik olsa da paradigmanın belirli kuralları vardır: deneklere devinimin yapılması için belirli bir zaman aralığı verilmiştir (genellikle 20 saniye); denekler deneyin başından itibaren paradigmanın gereklerine uyum 'niyeti' taşımaktadırlar; yani devinimin olup olmayacağı ve bunun neler olabileceğinin niyeti oluşmuş durumdadır (deneyin türüne göre sadece devinimin belirli bir süre içindeki zamanlaması ya da hangi elin kullanılacağı belirsizdir). Kısaca, denekler verilen ödevle ilgili uzak bir niyet taşımaktadırlar. Libet deneyi görevin bütününü değil, sadece kısıtlı bir alanını incelemektedir (önceki düşünce deneyi ile benzerliklere dikkat ediniz). 3- İstençli süreçlerin ayrı parçalara bölünerek incelenmesi kolaylıkla kabul edilmemeli; gerçekte istenç hem bilinçli hem de bilinç dışı süreçleri içeren, kesintisiz ve bölünemez bir akışa sahip bir kavram olarak görülmelidir.[29]

Son yıllarda deneylerin kilit noktasını oluşturan ve 'devinime hazırlık' anlamını taşıdığı düşünülen hazırlık potansiyellerinin fizyolojik işlevi ile ilgili itirazlar seslendirilmektedir. Schurger ve arkadaşlarına göre hazırlık potansiyellerinin kökeni motor alanlardaki stokastik sinyal değişimleridir ve buna benzer potansiyeller EEG trasesi boyunca devinimden çok önce de gözlenebilmektedir. Bu stokastik sinyaller zamansal olarak güçlenerek belirli bir eşiği aştıklarında öznel devinim kararı verilmekte ve devinim başlatılmaktadır. Gerçekten de hazırlık potansiyellerinin işlevine ilişkin düşüncelerimiz değişirse, deneylerin sonuçlarının yeni baştan yorumlanması gerekecektir.[30]

Özetlemek gerekirse, bilinçli zihin süreçleri gündelik yaşamda bilinç dışı süreçlere göre daha az yer tutmaktadır. Davranışlarımızın önemli bölümü bilinç dışı zihin süreçlerine bağlıdır. Dış uyaranlara daha hızlı, otomatik ve verimli biçimde yanıt verilmesini amaçlayan bilinç dışı süreçler evrimsel kökenli, hayatta kalmamıza yarayan ve birbirlerine paralel çalışan bilgi işlem süreçlerini yansıtmaktadır. Bilinç dışı düzenekler amaçsız değildir; bunların en temel amaçları hayatta kalmak için gerekli otomatik davranışları doğurmalarıdır; bu nedenle bilinç dışı düzenekler arkaiklerdir ancak buna koşut biçimde karmaşıklardır da. Aynı düzenekler yol açtıkları davranışın durumsal etkilerine göre; önceki niyetler doğrultusunda bilinççe denetlenirler ve belirli oranlarda baskılanabilir, sürdürülebilir ya da değiştirilirler. İleride daha da açacağımız gibi, görünen, disosiyasyon süreçlerinde işte bu bilinç dışı işlevlerin denetim düzeneklerinin bozulmuş olduğudur.

7. Disosiyasyonun Nörobiyolojisi

Disosiyatif bozukluklarda klinik görüntü çok çeşitli ve değişkendir; hastalarda sıklıkla başka psikiyatrik bozukluklar da saptanabilir. Bu nedenle disosiyatif bozuklukların nörobiyolojisini aydınlatmayı amaçlayan çalışmaların, başlangıçtan beri önemli güçlükleri aşması gerekmiştir: bunlar, araştırılacak homojen hasta gruplarının oluşturulabilmesi, doğrudan belirtilere ilişkin düzeneklerin çalışılması, belirtilerin değişkenliği nedeniyle zamansal değişkenlerin dikkate alınması gerekliliği ve eşlik eden psikiyatrik bozukluklardan kaynaklanan etkilerin azaltılması gibi güçlüklerdir.

Yapılması gereken diğer bir ayrım belirtilerin herhangi bir kazanç için kullanıldığı yapaylık (temaruz) olgularının çalışmaların dışında tutulmasıdır. Yapaylık olguları ile ayrımda kimi klinik özellikler vurgulanmış olsa da (örneğin psikojen hareket bozukluklarında belirtilerin taklit edilmesinin neredeyse olanaksız olması, yine bu hastalarda önemli işlev kaybının görülmesi gibi), hastaların hangi ortamda görüldükleri çoğunlukla tanıya yardım eder. Aslına bakılırsa yapaylık olguların klinik dizilerde çok az sayıda oldukları düşünülmektedir.

Türlü çalışmalarda, psikojen paralizi hastaları ile psikojen paraliziyi taklit etmesi istenen gönüllülerin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bir elektrofizyolojik çalışmada harekete hazırlığı gösteren olaya ilişkin potansiyellerden negatif bağıl değişken (CNV: contingent negative variation), psikojen paralizi hastalarında normallere ve psikojen paraliziyi taklit etmeleri istenen gönüllülere göre düşük bulunmuştur. Bu sonuç, psikojen paralizide devinimin planlanması aşamasında sorun oluştuğu, devinime hazırlık aşamasında bir programın oluşturulamadığı biçiminde yorumlanmıştır. Aynı çalışmada, etkilenen tarafın deviniminden önce verilen ipucu sinyaline karşılık oluşan P3 yanıtı, psikojen paralizi hastalarında diğer gruplara göre belirgin olarak yüksek çıkmıştır. Yazarlar, bunun, devinime dönük dikkatin artmış olması veya duygusal yanıtın yüksek olması biçiminde yorumlanması durumunda, 'bilinç dışı süreçlerin' sinirsel bir karşılığı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Uzuv devinimleri sırasında yapılan kimi görüntüleme çalışmaları, psikojen paralizi hastalarının paraliziyi taklit etmeleri istenen gönüllülerden farklı etkinleşme örüntüleri gösterdiklerini saptamıştır: örneğin psikojen paralizide karşı hemisfer yapıları daha yaygın biçimde etkinleşmekte (yorumu: daha karmaşık bir zihinsel etkinlik durumu); karşı tarafta motor kortekste devinime hazırlık olduğunu düşündüren bir etkinleşme görülmekte (yorumu: gerçekten de bilinçli olarak devinimin planlanması), motor korteksin ventromediyal prefrontal korteksle (VMPFK), posterior singulatla ve prekuneus ile işlevsel bağlantısı artmakta (yorumu: duyguların düzenlenmesinde ya da kişinin kendisi ile ilgili temsil işlevinde bozukluk), dorsolateral prefrontal kortekste (DLPFK) etkinlik azalmakta (yorumu: devinimin planlanması ve motor devinim ile ilgili yürütücü işlevlerde sorun; özne (agency) duygusunda azalma veya istenç kaybı) ve temporal pariyetal bileşkede (TPB) et-

kinlik azalmaktadır (yorumu: devinimle ilgili duyusal uyaranların bütünleştirilmesinde sorun, özne duygusunda azalma). Paraliziyi taklit etmesi istenen gönüllülerde ise suplementer motor bölgenin etkinleşmesi daha fazladır (yorumu: devinim öncesi daha fazla planlama) ve bilinçli inhibisyon süreçlerini düşündürecek biçimde inferior frontal girus etkin olmaktadır.

Psikojen paralizi hastaları ile normal deneklerin karşılaştırılmasında görüntüleme sırasında beyin alanlarının etkinleştirilmesi amacıyla devinimin kendisi denenmiş veya devinimin hayal edilmesi istenmiştir: Bu çalışmalarda dikkat çeken özellikler; karşı beyin yarısında orbitofrontal korteks (OFK) ve anterior singulat korteks (ACC) etkinleşmesinde artış (yorumu: yukarıdan aşağıya hareketin inhibisyonu; özellikle ACC bilişsel ve amaçlı süreçlerin bütünleştirildiği bir alandır) ve karşı tarafta talamus ve bazal gangliyon düzeyinde etkinlik azalmasıdır (yorumu: kortiko-striato-talamo-kortikal (KSTK) yolakta işlev bozulması; motor süreçlerin olasılıkla limbik sistemden gelen duygusal ve durumsal ipuçları ile inhibisyonu). Bir çalışmada -ilginç şekilde- devinime hazırlık aşamasında 'felçli' tarafta motor ve premotor bölge etkinleştirilebilmekte, devinim denendiğinde ise motor korteks etkinleşememektedir (yorumu: gerçekten de bilinçli olarak devinimin planlanması). Diğer psikojen devinim bozukluklarında (fonksiyonel tremor, distoni gibi) dinlenme durumunda sağ kaudat ile sol amigdala ve postsentral giruslar arasında bağlantısallıkta artış (yorumu: kısa motor programların birbirlerine bağlanması ve iyi öğrenilmiş devinimlerin seçilmesinde olasılıkla amigdalaca tetiklenen bozulma; amaçlı davranışların inhibisyonu); sağ inferior pariyetal korteks ile frontal bölgeler arasında bağlantısallıkta azalma dikkati çekmiştir (yorumu: devinimle ilgili duyusal uyaranların bütünleştirilmesinde sorun, özne duygusunda azalma).

Duyusal kayıpla giden tablolara ilişkin çalışmalardaki bulgular; duyusal kaybın olduğu tarafın elektrikle uyarılması durumunda karşı tarafta diğer tarafa göre pariyetal kortekste perfüzyon azalması ile sağ frontal lobda perfüzyon artması (yorumu: yukarıdan aşağıya duyusal algının inhibisyonu) ve aynı tarafın vibrasyonla uyarılması durumunda diğer tarafa göre sağ paralimbik kortekslerde, sağ TPB'de, sağ OFK'de, sağ kaudatta, sağ angular girusda ve ventral anterior talamusta etkinlik fazlalığıdır (yorumu: sağ hemisferde yukarıdan aşağıya algının inhibisyonu; buna eşlik eden limbik sistem etkinleşmesi ve duyusal uyaranların bütünleştirilmesinde sorun). Kronik ağrısı ve dermatoma uymayan somatosensoriyel kayıpları olan hastalarda etkilenen tarafta ağrılı uyaran, normalde etkinleşmesi gereken talamus ve posterior ACC'yi etkinleştirmemiş; bu uyaranlar somatosensoryel korteks, posterior parietal korteks ve rostral ACC'deki etkinliği azaltmıştır (yorumu: yukarıdan aşağıya algının inhibisyonu). Sağlam tarafta ise sorun bulunmamıştır.

Psikojen körlük olgularındaki bulgular ise, etkinleştirme çalışmalarında etkilenen görsel kadranda görsel uyandırılmış potansiyel (ERP) genliklerinin azalması ile görüntülemede görsel kortekslerde etkinlik azalması; buna eşlik eden sol inferior frontalde, insulada, limbik yapılarda ve çift taraflı olarak striatumda etkinlik azalmasıdır (yorumu: yukarıdan aşağıya inhibisyon, buna eşlik eden limbik sistem etkinleşmesi).

Psikojen amnezide çalışmalar olgu sunumu düzeyindedir. Kimliğine dönük amnezisi olan bir hastada kişisel deneyimlere ilişkin epizodik bilgi kullanılarak yapılan etkinleştirme çalışmasında sol ACC'de, sol temporal kortekste ve sol suplementer motor bölgede etkinlik artışı; benzer bir hastada sağ temporal ve frontal bölgede perfüzyon azalması dikkati çekmiştir (yorumu: bellek bilgilerinin geri getirilmesinde sorun). Bir hastanın amnezi döneminde, amnezisinin düzeldiği dönemine ve kontrollere göre sol posterior parietal etkinliğinde artış dikkati çekmiştir (yorum: kişinin kendisine ilişkin temsil işlevinde bozukluk, özne duygusunda bozulma). Bir hastada hatırlanmayan döneme ilişkin anılar diğer anılara göre frontal ve sol mediyal temporalde daha az, posterior kortikal yapılarda ise daha fazla etkinliğe yol açmıştır.

Disosiyatif durumların bir tür "kendi kendine telkin" durumu olması yönünden hipnoza benzediği öne sürülmektedir. Hipnozla paralizi uyandırılan bir olguda psikojen paralizide olduğu gibi sağ OFK ve sağ ACC etkinleşmesi gösterilmiştir. Deneklere hipnozla sol bacağın paralize olduğunun telkin edildiği hipnoz durumuyla aynı deneklere bunun taklit edilmesinin istendiği durum karşılaştırılınca; hipnozda sağ OFK'de etkinlik artışına rastlanmış, taklit durumunda ise sol ventrolateral prefrontal ve sağ posterior temporapariyetal kortekste etkinleşme olmuştur. Bu bulgu, disosiyatif durumlarda olduğu gibi, hipnozdaki etkinleşme örüntüsünün taklit durumundakinden farklı olduğunu göstermektedir. Benzer biçimde hipnozla ağrının tetiklendiği durumda çift taraflı olarak talamusta, sol ACC'de, sol posterior insulada ve sağ pariyetal kortekslerde önemli değişimler gözlenirken; ağrının hayal edilmesi durumunda ağrı devresi ile ilgili ancak çok kısıtlı değişiklikler sağlanabilmiştir.[31,32]

Yukarıdaki bulguların birkaç model kullanılarak yorumlanması olasıdır.

Bunlardan ilk model; limbik sistemin (amigdala ve orbitofrontal korteksin) subkortikal yapılar (örneğin kaudat ve talamus) üzerindeki inervasyonlarını dikkate alır. Travmatik deneyimden sonra oluşan limbik etkinlik artışı (örneğin korku yanıtı); bazal gangliyonlar ve talamus üzerindeki bağlantılar yoluyla KSTK yolakta motor ya da bilişsel bir inhibisyona -örneğin parezi veya amneziye- yol açmaktadır. Bütün bu bilinç dışı limbik sistem etkinliği insanlarda yaşamda kalmak için gerekli ilkel psikobiyolojik bir yolağa denk düşüyor olabilir. Yukarıdan aşağıya inhibisyon mekanizması, benzer biçimde, duyusal kayıpların açıklamasında da kullanılmaktadır. Bu teori; frontal merkezlerde, bazal gangliyonlarda, talamusta ve limbik sistemde gözlenen etkinlik artışı ve alt kortikal merkezlerde gözlenen etkinlik azalması biçiminde özetlenebilecek nörogörüntüleme sonuçları ile uyumludur.

Disosiyatif amneziye ilişkin benzer bir inhibisyon modeline göre; yürütücü kontrol sistemi rahatsız edici ve istenmeyen anıları öznenin ayrımından ve bilinçten uzak tutmaya çalışır. Bu sistem fazla yüklenirse frontal korteks tarafından rahatsız edici olmayan anıların da geri çağrılamaması ortaya çıkabilir. Travmadan sonra salgılanan akut stres hormonları da 'amnestik' ketlenme sistemini harekete geçirebilir; böylece sağ hemisferde frontal ve temporal bölgelerde uyumlu çalışma bozulabilir; dolayısıyla otobiyografik anılar geriye çağrılamaz. Prefrontal korteksin otobiyografik bilgilerin geri çağrılmasında payı önemlidir: bu alanlar arama, bilgileri izleme, doğrulama ve yeniden oluşturma; kişinin kendine dönük düşünce süreçleri ve bilinçliliği üzerinde önemli görevlere sahiptir.

İkinci teori ise beden ayrımı, kendilik şemaları, interosepsiyon ve

devinimle ilgili duyusal bütünleştirme gibi öznenin kendisi ile ilgili temsillerine (modellerine) odaklanmaktadır. Unimodal duyusal merkezlerden gelen bilgiler parietal, premotor ve insular bölgelerde bütünleştirilir, bu süreç yoluyla devinime ve bedenin boşluktaki yerine ilişkin temsiller sürekli yenilenmektedir. Temporal parietal bileşke de (TPB) taktil, görsel, proprioseptif ve vestibüler bilginin bütünleştirildiği bir merkez konumundadır ve kişinin boşlukta bulunduğu yere ilişkin bir bakış açısına sahip olmasına yardım eder. Bu bölgelerdeki hasarlar otoskopik ve beden dışı fenomenlerle ilişkili bulunmuştur. Disosiyatif belirtilerin gelişiminde bu bölgelere ilişkin 'bütünleştirme' sorununun önemli bir etken olduğu; örneğin depersonalizasyonda algısal bütünleştirmenin üst merkezlerde sağlıklı biçimde yapılamadığı, işlevsel devinim bozukluklarında ise şimdiye ilişkin duyusal girdinin yorumlanarak uygun devinim modellerinin oluşturulamadığı öne sürülmektedir. Yukarıdaki işlevlerle yakından ilgili bir diğer işlev 'özne işlevidir' ki amaçlar ve niyetlerin yanı sıra; somatosensoryel sinyaller kullanılarak devinimin doğru yorumlanmasını sağlayan karmaşık bir yapıya dayanır. Özne işlevi DLPFK, singulat korteks, suplementer motor alan (SMA), posterior parietal korteks, TPB ve serebellumun aracılık ettiği süreçlere dayanmaktadır. Disosiyatif bozukluklarda istemli devinim süreçlerinin kişice kontrol dışı, kendiliğinden veya istemsiz olarak algılanmasına özne işlevindeki bozulmaların neden olduğu öne sürülmektedir.

Üçüncü model 'hiyerarşik Bayesçi kestirim modeli' olarak adlandırılır ve ilk olarak işlevsel devinim bozukluklarının açıklanması için öne sürülmüştür. Buna göre belirtiler, önceki deneyimlerin -örneğin fiziksel ve ruhsal travmanın- etkileri sonucunda, 'kesin' olarak belirlenmiş bir temsile uygun olarak ortaya çıkarlar. Yukarıdan aşağıya olan sistemlerin kestirimleri ile bu temsiller, aşağıdan yukarıya ulaşan bilgilerden etkilenmeden sürerler. Edwards ve arkadaşlarına göre bu tür 'kesin' temsillerin yeri motor hiyerarşide devinimlerin seçiminden sorumlu olan SMA gibi 'ara bölgeler' olabilir. Model, belirli bir uzva dönük dikkatin anormal biçimde artmış olmasının, belirtilerin sürmesindeki önemine vurgu yapmaktadır. Gerçekten de belirtilerin dikkate bağımlı nitelikleri, hastaların bu belirtileri bilinçli olarak oluşturduklarını düşündürtebilmekteyken, hastalar belirtileri istem dışı olarak deneyimlemektedirler. Özetle, işlevsel devinim bozukluklarında temsiller açığa çıkmak için dikkate gereksinim duyarlar, bununla beraber denetleyici etkilerle değiştirilemezler.

Görülen belirtilerin kişilerin hastalıklara ilişkin genel bilgi ve beklenti düzeylerine uygun olmasının yanında, geçmiş deneyimlerin ve kültürün etkilerini de dikkate alan bu son model; ayrıntılı zihinsel temsillerin yukarıdan aşağıya dönük olarak belirtilerin özelliklerini belirleyebileceğini söyler. Buna ilişkin örnekler; belirtilerin önceki fiziksel travma deneyimindeki veya önceki nörolojik hastalıktaki belirtilere uygun olması; ya da hastalıklara ilişkin 'toplum düzeyindeki' bilgilerin bir yansıması olarak örneğin uzuvlarda motor paraliziye duyusal işlev yitiminin de eşlik etmesi veya belirtilerin anatomik sınırlara uymaması gibi özelliklerdir.[31-33]

Sonuç olarak; disosiyatif bozuklukların gelişiminde, (i) limbik etkinliğin motor ya da duyusal bir ketlenme sürecini başlatması, (ii) içeride üretilen temsillerle duyusal geri besleme düzenekleri arasındaki uyumsuzluk nedeniyle özne düşüncesinin oluşamaması ya da (iii) daha yukarıdaki motor (ya da duyusal) temsillerin edinilen verilerden etkilenmeyecek biçimde katı ve kesin olması önem taşımaktadır.

Ek- Katatoninin Nörobiyolojisi

Bilgilerimiz katatonide tek bir nörobiyolojik kuramın öne sürülebilmesi için yeterli düzeyde değildir. Bununla birlikte, katatoninin klinik özelliklerinin çözümlenmesi ve hastaların tedaviye yanıt biçimlerine ilişkin bilgilerimiz güçlü kuramlar üretmeye yardımcı olabilir.

Katatoninin psikomotor bir sendrom olduğu düşünülür. 'Psikomotor' deyimi kendiliğinden ya da tetiklenmiş olan motor devinimlerdeki isteğe dayalı yanı ve eşlik eden 'afektif' boyutu karşılamaktadır. Karl Wernicke'ye göre psikomotor davranışlar üç biçimde normal dışı hale gelirler: azalmış olduklarında (akinezi), arttıklarında (hiperkinezi) ya da nitel olarak olağan dışı olduklarında (parakinezi). Katatonide bu davranış yelpazesinin her düzeyinden belirtiler bulunmaktadır. Kraepelin, katatonik belirtileri 'istencin paralizisi' olarak tanımladığı durumlar arasında sayar. Katatonide devinimlerin planlanması, başlatılması, sürdürülmesi ve sonlandırılmasına ilişkin düzeneklerde bozulmanın yanında, devinimlere ilişkin özne duygusunun yitimi dikkati çeker (motor agnozi: hastalar davranışlarını açıklayamazlar). Devinimler izlendiğinde hangi duygunun eşliğinde oldukları ve amaçları iyi anlaşılamaz. Hastaların önemli bölümünde döneme ilişkin amnezi saptanmaktadır ki bu bulgu katatoninin sadece istenci bozmakla kalmadığını; bilinci de etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bir katatoni hastasında belirtiler kendiliğinden ya da dış etkilere bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Kimi belirtiler muayene ile ortaya çıkartılabilirken, örneğin negativizm gibi belirtiler muayene anında artış gösterebilir. Bu değişkenlik belirtilerin yanlışlıkla istemli olarak yorumlanmasına yol açabilir.[34]

Moskowitz'e göre, katatoni hayvanlarda çok yakın bir tehdit karşısında görülen tonik devinimsizlikte olduğu gibi ilkel bir korku yanıtı biçiminde düşünülmelidir. Gerçekten de farklı psikiyatrik tanılar çerçevesinde gelişebilen katatonide, hastaların önemli bölümü geriye dönük olarak korku, dehşet duyguları ve 'gelmekte olan bir felaket' gibi düşünce temaları tanımlamaktadırlar. Önemli bir grup hastada kötülük görme hezeyanları tabloya eşlik eder.

Katatonide benzodiyazepinler en etkili iki tedaviden biridir (öteki elektrokonvülzif terapi); bu ilaçlarda etki başlangıcı dakikalar-saatler içerisinde ortaya çıkmaktadır. Akinetik tipteki katatonide başta birincil motor korteks gelmek üzere, kortikal alanlarda (örneğin OFK'de) GABA-A reseptör yoğunluğunda azalma bulunmuştur. Bu nedenlerle katatonide GABAerjik sistemde bir yetersizlik olduğuna ilişkin güçlü kanıtlar vardır.

Parkinson hastalığı ile katatoni arasında kimi klinik benzerlikler bulunmaktadır: örneğin psikomotor yavaşlama, akinezi ve rijidite her iki durumda da görülmektedir. Katatoni ve bununla önemli benzerlikler taşıyan nöroleptik malin sendrom nöroleptik ilaçlarca tetiklenebilir; ayrıca dopamin agonistlerinin ilk sıra tedavilere dirençli katatonide etkili olabileceğine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. Öte yandan, katatonik özellikteki şizofrenide, diğer şizofreni hastaları ile karşılaştırılınca dopaminin presinaptik işlevi kaudat ve putamende azalmış durumdadır. Bu bulgular; katatonide dopaminerjik sistemde bir yetersizlik olabileceği düşüncesini güçlendirmektedir.

Bir NMDA antagonisti olan ketaminin sağlıklılarda katatoni ben-

zeri belirtiler oluşturmasının yanında, anti-NMDA reseptör ensefalitinde sıklıkla katatoni semptomlarının görülmesi ve ketaminden farklı etki profiline sahip olan başka NMDA antagonistleriyle (amantadin ve memantin) katatoni tedavisinde başarı sağlanabilmesi katatonide glutamat düzensizliği olduğu görüşünü desteklemektedir. Northoff ve arkadaşları, GABAerjik etkinliğin inhibisyon sağlayıcı etkisinin azalması nedeniyle prefrontal ve limbik sistemden suplementer motor alana ve motor kortekse ulaşan glutamat yolaklarının işlevlerinin artmış olabileceğini; buna frontostriatal ağda glutamat işlevlerinde artışın eşlik edebileceğini varsaymışlardır.

Lokalizasyon çalışmaları, beyinde özgül bölgelerin hasarlanmasının genellikle katatoniye yol açmadığını, ancak yaygın hasarlanmalarda katatoninin gelişebileceğini göstermektedir. Bu bulgu katatoni gelişmesi için birden çok beyin ağının işlevlerinde bozulma olması gerektiği düşüncesini doğurmaktadır. Katatonide bozulan işlevlerin oldukça çeşitli olması da (örneğin istenç/motor devinimler, ayrım, özne işlevi, duygudurum ve bellek gibi) bu görüşü destekleyebilir.

İşlevsel görüntüleme çalışmalarının ilk bulguları katatonideki frontal ve pariyetal loblarda işlev azalmasıdır, bazı çalışmalara göre katatoninin düzelmesi ile bu bulgular gerilemektedir. Northoff ve arkadaşları, akinetik katatonide orbitofrontal korteksin (OFK) etkinliğinde değişiklikler ile bu bölgenin premotor korteksle bağlantılarında; bunun yanında prefrontal ile motor bölgeler arasındaki bağlantılarda azalma saptamışlardır. OFK'nın işlevleri sosyal uyum ve duyguların düzenlenmesi ile ilgili olduğundan, davranış ve duygu durum semptomlarından; medial prefrontal korteks ise bu bölge eylemleri izleme işlevine sahip olduğundan motor semptomlardan sorumlu olabilir. Northoff'un grubunun temel tezi, olumsuz duygusal süreçler nedeniyle OFK'de GABAerjik eksikliğin oluşması, bunun prefrontal, parietal ve motor alanlarda işlev bozulmasına yol açmasıdır (kortikal-kortikal veya yatay etkiler). Bu nedenle hastalarda frontal lob sendromunu (prefrontal işlevlerde bozukluk: steryotipi ve eko fenomenler) düşündürecek belirtiler; bunun yanında motor bir anosognozi (parietal işlev bozukluğu) ortaya çıkar. Bu bağlantıların bozulması ikincil olarak bazal gangliyonlar seviyesinde de işlev bozulmasına neden olabilir (yukarıdan aşağıya veya dikey etkiler; özellikle GABAerjik yolaklardaki işlev aksaması yolu ile). Fisher'e göre, mezensefalon-bazal ön beyin-mediyal frontal sistemin işlevleri katatonide de akinetik mutizmde olduğu gibi bozuk olabilir.

Katatonide hareket bozukluklarında olduğu gibi hem hipokinetik (örneğin akinezi ve rijidite) hem de hiperkinetik motor anormallikler (örneğin psikomotor ajitasyon, steryotipiler, eko fenomenler) dikkati çeker. Buna rağmen katatoninin motor sistemde yol açtığı nörobiyolojik değişimlerle ilgili belirsizlik vardır. İşlevsel görüntüleme çalışmaları motor korteks, suplementer motor alan (SMA) ve talamus arasında bağlantısallığın katatonide artmış olduğunu göstermiştir (yorumu: talamokortikal devrelerde bağlantı artışı). Bu bulgular, söz konusu merkezlerin işlevlerinde bir serbest kalma (dezinhibisyon) sürecinin devrede olduğunu düşündürmektedir. Özelllikle SMA'nın devinim denetiminden sorumlu bir merkez olduğu iyi bilinmektedir (devinimlerin seçimi, başlatılması, zamanlaması ve durdurulması). İlginç bir biçimde, primatlardaki deneyler, SMA'daki işlev bozukluğunun negativizm ve balmumu esnekliğine yol açabileceğini göstermiştir. SMA'nın bazal gangliyonlar gibi alt merkezlerde inhibisyon etkileri olduğu dikkate alındığında, buradaki etkinlik artışı subtalamik çekirdeğin üst merkezlerdeki ileri besleme etkisinden (aşağıdan yukarı etki; dopamin blokajının katatoniye yol açabileceği bilinmektedir) ya da diğer kortikal merkezlerin ketleyici etkilerinin zayıflamasından (yatay etki) kaynaklanıyor olabilir.

Devinimle ilgi kortikal-subkortikal ağlardan ilki motor korteksten putamene, pallidum internaya, pallidum eksternaya, talamusa ve sonra tekrar motor kortekse ulaşan ağdır ki devinimlerin artması ve azalması süreçlerini denetler. İkinci ağ yine motor korteksten çıkarak, talamus, serebellum ve ponsdaki çekirdeklere ulaşır ve motor dinamikleri ve devinimlerin zamanlamasını denetler. Bunun dışında, kortikal-kortikal nitelikteki bir ağ motor korteks, suplementer motor alan, posterior parietal korteks ve medial prefrontal korteksi içerir; bu da motor hareketlerin organizasyonunu sağlamakta ve hızını izlemektedir. Bir psikomotor bozukluk olması nedeniyle; katatonide bu ağlarda bozulma olması beklenebilir, ne var ki özgül çalışmaların azlığı nedeniyle katatonideki motor bozukluk henüz tam olarak ortaya çıkarılamamıştır.[35-37]

Tartışma

1. Öznel deneyim nesnel yollarla incelenebilir mi?

Bilince ilişkin öznel özelliklerin tamamen kişisel olduğunu düşünen kimi bilinç kuramcılarına göre; bilincin öznel yönü üçüncü kişi çerçevesinde incelenemez. Bu görüşe göre bilinçli deneyimlerimiz birinci kişi bakış açısı taşıdıklarından; bilimsel yöntemin gereksinim duyduğu üçüncü kişi bakış açısının çözümlemelerine kapalıdırlar veya bu deneyimler bilimsel yöntemin bakış açısına indirgenemezler. Bilinç kuramcıları, 'bilinç' ve 'beyin' arasında çözümlenmesini olanaksız gördükleri 'epistemik düalizme' değindiklerinde; bu iki sistemin dayandıkları bilgi yöntemlerinin ayrılığını vurgulamış olurlar. Buna göre deneysel yollarla edinilen hiçbir veri öznel deneyimi açıklayamayacaktır: örneğin mavi rengi gören bir kişinin bu rengi deneyimleme biçimi ile ağrı duyan bir kişinin öznel deneyimi beyin süreçlerine ne biçimde indirgenebilir? Buna son durumuyla 'bilincin zor sorunu' adı verilmiştir; başka adlar da aşağı yukarı aynı görüşü ifade eder: örneğin 'yarasa olmak nasıl bir deneyimdir' sorununda olduğu gibi.

Bu görüşlerin karşısında nöropsikiyatri alanından gelen deneysel bilgiler yer alır. Örneğin beyin lezyonlarının kişiye özgü birçok niteliği değiştirebileceği çok iyi gösterilmiş durumdadır (beyin lezyonlarının bozmadığı hiçbir zihinsel işlev bulunmamaktadır). Bu klinik bilgi kökenlerini antik dönemde bulan, zihinsel işlevlerin beyin işlevlerine bağlı olduğu biçimindeki kanının temel dayanağı olmuştur. Önceki yüzyılın beyin uyarım deneyleri, beyin materyalinin elektrikle uyarılması yoluyla çeşitli öznel deneyimlerin oluşturulabileceğini göstermiştir. Yine psikoaktif maddelerin bilinç düzeyinde olduğu kadar, bilinç içeriklerinde de önemli etkilere yol açabildiği iyi bilinmektedir. Buradan, sinirsel materyalin bilinç için sadece 'gerekli' koşulları sağlamakla kalmadığı; bunun yanında bilincin 'yeterli' koşullarını da üretebileceği düşüncesi kolaylıkla çıkarılabilir.

Daha yeni sonuçlara iç deneyimle işlevsel görüntüleme çalışmalarını birleştiren yöntemler ile ulaşılabilmektedir. Söz gelimi, dinlenme ve çeşitli bilişsel görevler aşamasında insan beyninde birbirlerinden farklı ağların etkin duruma geçtiği, beyin bölgeleri-

nin etkinliklerini yansıtan fMRI gibi işlevsel görüntüleme çalışmalarında gösterilebilmektedir. Bunlardan temel durum ağı (default mode network) adı verilen ağ, kişinin kendisiyle ilgili düşüncelerinin baskın olduğu, zihninin 'gezindiği', geçmişin, gelecek planlarının ve duygularının ayrımında olduğu 'dinlenme' durumunda etkin olmakta, dikkatin verilmesi gereken ödevler sırasında zayıflamaktadır. Temel durum ağı birbirleriyle hem işlevsel hem de anatomik olarak bağlantılı olan medial prefrontal korteks, posterior singulat korteks ve parahipokampal giruslar gibi orta hat kortikal yapıları ile lateral temporal, lateral parietal korteksler ve posterior parietal bölgelerin etkinliğinden oluşur. Temel durum ağı, fizyolojik ve patolojik bilinç durumlarında (örneğin uyku, sedasyon ve koma) önemli değişimler gösterir. Söz gelimi, komada temel durum ağını oluşturan beyin bölgeleri arasındaki bağlantısallık önemli düzeyde azalmış durumdadır. Depresyonda bu ağın etkinliğinin arttığı görülür. Temel durum ağındaki etkinlik artışı, zihinsel odağın içe dönmesini ve kişinin kendisine dönük düşüncelerinin artmasını (depresif ruminasyonlar ve somatik yakınmalar gibi) yansıtmaktadır.[38]

Yukarıdaki kanıtların yanında, disosiyatif bozukluklarda değindiğimiz gibi, işlevsel nörolojik bozuklukların yapaylıkla ayrımının görüntüleme aracılığıyla yapılabilmesi türünden kanıtlar hem 'bilinçli', hem de 'bilinçdışı' zihinsel süreçlerin beynin işlevlerinin incelenmesi yoluyla anlaşılabileceği savını desteklemektedir (özetle, birinci kişi perspektifine ilişkin farklar görüntülemede gösterilebilmektedir). Disosiyatif bozukluklar ile katatoninin nörobiyolojilerini incelediğimiz bölümlerde görüldüğü gibi, işlevsel görüntülemeler öznel deneyime ve klinik gözleme dayalı bilgilerimizi ve varsayımlarımızı zenginleştirmektedir.

Kişinin öznel deneyimindeki değişimlerin bilinçli ayrımında olmadığı beyin hasarları (örneğin demanslar, frontal lob sendromu, görsel mekânsal ihmal), psikozlar ve ayrık beyin ('split brain') gibi nöropsikiyatrik durumları inceleyen birbirinden ilginç çalışmalar yukarıdakine benzer yararlar sağlamaktadır. Nesnel yöntemler bilişsel bilinç dışını tanımamızı sağlayan bilimsel zemini de oluşturmuşlardır (örneğin binoküler yarışma, gizli öğrenme deneyleri).

2. Temsiller kuramı çerçevesinde disosiyasyon

İlk klinik gözlemler; disosiyatif bozukluklarda bilinç durumundaki değişikliğin daha çok 'bilinç alanında daralma' biçiminde olduğu kanısına yol açmıştır. Başka bir söyleyişle, disosiyasyonda bilinç alanındaki öğeler sınırlı (ve sabit) durumdadır. Dikkat alanı daralmıştır ve eş zamanlı olarak, dış dünyanın değişen etkilerine yanıt azalmış durumdadır. Janet'nin savını sürdürürsek, bilinç en önemli işlevi olan türlü bilgilerin 'bütünleştirilmesi' işlevini yerine getirememektedir. Bu işlevin bozulduğunun kanıtları, istemli gözüken, ancak bilinççe kendi işleyişi ile bağlantılandırılamayan istemsiz nitelikteki devinimler; ya da tersine, yönetilmesi olağanken artık yönetilemeyen devinim gücü; duyusal karşılığı olmaksızın algılanan içerikler ya da tersine, algılanamayan duyusal uyaranlar; son olarak, kaydedilmiş olmasına rağmen geri çağrılamayan otobiyografik veya semantik bellek içerikleri gibi klinik fenomenlerdir. Bilinçten bir bakıma 'bağımsız' duruma gelen bu öğelere Janet 'psikolojik otomatizmalar' adını vermiştir.

Söz konusu 'otomatizmaların' insan beyninde hangi süreçlere denk düştükleri sorusuna verilecek yanıtlar, disosiyatif bozuklukların anlaşılması bakımından büyük önem taşıyacaktır. Öncelikle, 19. yy'ın son yıllarından başlayarak egemen olan ve şimdiye dek birçok nörolojik hastalığın açıklanmasında önemli yarar sağlayan 'lokalizasyoncu' yaklaşımı izlediğimizde; içerik zenginliği ve renkliliği ile dikkat çeken bu 'otomatizmaların' beynin anatomik sınırlarla belirli, kesin ve kurallı işlevleriyle açıklanamayacağı görülecektir. Başka bir deyişle, disosiyatif bozukluklardaki belirtiler Charcot'nun döneminde de fark edildiği gibi 'anatomik sınırları aşmaktadır'.

Öyle ise bu belirtiler hangi alandaki bozulmalara karşılık gelmektedir? Belirtilerdeki zenginliği açıklayabilecek yaklaşım ne olabilir? Kanıtlar, disosiyatif belirti içeriklerinin 'temsiller katmanı' biçiminde tanımlanabilecek bir zihinsel alanda ortaya çıktığını; bu yolla kişisel deneyimler, kişisel inançlar, toplumsal ve kültürel imgeler tarafından düzenlendiğini ya da doğrudan bu etkileri yansıttıklarını düşündürmektedir. Öyleyse açıklayıcı yaklaşım 'işlevselci' olmak; diğer bir söyleyişle beynin karmaşık fizyolojik işlevlerine ve zengin zihinsel içeriklerine atıfları kullanmak zorundadır.

İlginç bir biçimde, disosiyatif belirtiler 'temsiller katmanında' olmalarına rağmen öznece benliğe yabancı, denetim dışı veya istemsiz olarak deneyimlenirler. Buradaki işleyişin açıklanmasında, insan davranışlarının temelinde yer alan bir düzeneğe gereksinim duymaktayız. Bu düzenek; 'bilişsel bilinç dışının' gerçekte belirli bir amaç taşımalarına rağmen büyük oranda bilinç dışında kalan karmaşık süreçleri olabilir. Bu süreçlerin bilinçli süreçlerde de olduğu gibi; yalın kat anatomik modellere indirgenemeyecekleri ve yine belirli oranlarda 'zihinsel temsillere' dayalı oldukları yolunda önemli kanıtlar bulunmaktadır.

Söz konusu süreçler üstlendikleri işlevleri birbirlerine koşut olarak çalışan, karmaşık ve esnek 'beyin ağları' yolu ile sağlarlar. O halde disosiyatif bozuklukları açıklayabilmek için kullanacağımız kavramlar insan zihnindeki **'temsiller katmanı'** (bilinçli veya bilinç dışı zihinsel süreçler) ve buna karşılık gelen **'beyin ağları'** (sinirsel süreç) olacaktır. Bu ilişkiyi aşağıda daha fazla açacağız.

3. Zihinsel temsiller:

Zihinsel temsiller dış veya iç dünyayı yansıtan bilişsel simgeler; ayrıca bu simgeleri kullanan veya işleyen süreçler olarak tanımlanırlar. Zihin bu sayede daha önce hiç karşılaşmadığı durumlar ve nesneler karşısında önceki simgeleri harekete geçirerek sorunları çözebilir. 'Zihnin temsil teorisine' göre temsiller, özne ile nesneler arasında bir ara katman oluştururlar ve zihne dış dünyanın bir modelini sağlarlar. Bu modeller sisteminin bir tür iç dili olduğu; doğal dillerde olduğu gibi sentaks (süreçler ve işlemler gibi) ve semantiğe (kavramlar ve önermeler) sahip olduğu iddia edilmiştir. Bir bakıma bu zihinsel katman sayesinde zihin, basit reflekslerin ötesinde zenginliğe kavuşur ve işlevsel olarak dış dünyaya uyum sağlayabilir.

Zihin felsefesi ve bilişsel bilimde zihinsel temsiller öncelikle düşünceler, istekler, arzular ve inançlar biçimindeki birinci kişi perspektifi taşıyan üst bilişsel imgeler için kullanılmıştır. Daha yeni olaraksa algı sistemlerindeki; devinimlerdeki ve eylemlerdeki temsillerden bahsedilir ki buna göre dış dünya bu temsiller aracılığı ile algılanır ve eylemler bu temsillere göre yürütülür. Temsillerin üç farklı yönü olduğu düşünülmektedir: Temsiller temsil ettikleri şeyle ilgili bilgi taşırlar; davranışlarla nedensel ilişki gös-

teririler ve amaçlı bir bağlamları vardır. Temsillerin semantik bir karşılıkları da vardır: temsiller mutlaka bir şey 'hakkındadırlar'.

Bu düşüncenin karşısında ise 'yeni-davranışçılık' olarak tanımlanabilecek, algılarımız ve eylemlerimizin çoğu gibi temel bilişsel süreçlerin dış dünya ile dinamik etkileşimler içeren süreçler olduğu görüşü bulunmaktadır. Bu görüşün taraftarları temsillerin bütün bilişsel alanlarda değil, sadece dile ilişkin davranış süreçlerinde olduğunu düşünmektedirler. Buna göre gözlenemediklerinden kısıtlı bazı alanlar dışında temsiller diye adlandırılabilecek bir bilişsel katman yoktur. Temsil taraftarları ise psikolojide ve sinir bilimdeki açıklama güçleri nedeniyle temsilleri fizikteki elektronlara veya atom altı parçacıklara benzetirler; temsiller gözlemlenemezler ancak çok önemli açıklama gücü sunmaktadırlar.[39]

Temsillere ilişkin deneysel alt yapısı güçlü bir örnek 'bilişsel haritalardır'. Tolman, kemirgenlerdeki yön bulma davranışlarının uyaranlar ile bunlara dönük ödül davranışlarının ilişkisine indirgenemeyeceğini fark ederek, 1940'larda 'bilişsel harita' düşüncesini ortaya atmıştır. Gözlemlerine göre belirli hedefe dönük dolambaçlı bir yolu kullanmayı öğrenen sıçanlar bu yol kapatıldığında hızla daha kestirme bir yolu kullanmaya başlıyorlardı. Bundan yola çıkarak Tolman hayvanların çevreye ilişkin mekânsal bir bilgi tuttuklarını, bunun da bir haritadan elde edilen bilgiye benzediğini, bu yolla davranışların esnek biçimde yönetildiğini ileri sürmüştür. Kemirgenlerin hipokampuslarının elektrofizyolojik incelemeleri hayvanların mekânsal durumuna göre ateşlenen özgül hücre türlerinin bulunması ile sonuçlanmış; bunlara ilk olarak 'mekân hücreleri' adı verilmiştir. Daha yeni araştırmalar, her biri farklı durumlarda ateşlenen kortikal ve subkortikal yapılardaki hücre yapılarını tanımlayabilmiştir: örneğin entorinal korteksteki 'ızgara' hücreleri hayvanın açık bir alanda yol aldığı sırada eşit aralıklarla ve belirli bir düzenle ateşlenmekte bu yolla çevrenin geometrik bir resmini oluşturmaktadır. Söz konusu araştırmaların sonuçları, dış dünyanın beyindeki işlem (kompütasyon) düzeyiyle ve buna denk düşen hücre işlevleri ile neredeyse birebir eşleştiğini göstermesi bakımından büyük ilgi uyandırmıştır.[40]

Sonuç olarak, insan zihnine ilişkin bilinçli ve bilinçdışı süreçlerin, temsiller adıyla ifade edebileceğimiz işlevsel bir katman oluşturmaları, zihnin üçüncü kişi bakış açısından açıklanabilmesine olanak tanıyan kuramsal zemini oluşturur. Temelde işlemlere dayalı böylesi bir katmanın varlığı, dış dünya ile zihin (ve beyin) arasındaki koşutluğun, bunun yanında farklı zihinler arasındaki ortaklıkların da kökenini oluşturuyor olabilir.

4. Temsillere açılan bir pencere: Beyin ağları

Dış dünya ile beyin arasında kuramsal ve soyut bir katman gibi duran temsillere ne biçimde ulaşabiliriz. Bilince yansıyan temsillere (üst temsillere) ulaşmanın yollarından biri iç gözlemken, daha genel olarak bütün temsillere (örneğin bilinçdışı temsillere) ulaşmanın yollarından biri insan davranışlarının gözlemi gibi durmaktadır. Örneğin insan dillerine ilişkin temel kuramlar, insanların etkileşim biçimleri, konuştukları ve yazdıkları (yani dille ilgili eserleri) izlenerek oluşturulabilmiştir. Basit ve karmaşık birçok davranış türünün nasıl gerçekleşiyor olduğunu anlayabilmek içinse benzetimlere (simülasyonlara) gerek vardır; burada bilgisayar algoritmalarına başvurmak eskiden beri kullanılan bir yöntemdir.

Kemirgenlerdeki 'bilişsel haritalarda' olduğu gibi, sinirsel etkinliğe ilişkin ayrıntılı bilgiler, temsillerin sinirsel karşılıklarını, belki de böylece doğrudan kendilerini dış dünyanın bir modeli olarak önümüze sermektedir. Bunun insan deneylerindeki karşılıkları elektrofizyolojik çalışmalarla birlikte işlevsel görüntüleme çalışmalarıdır ve son 20 yılda özellikle 'çok değişkenli modeller' kullanılarak son derece önemli sonuçlara ulaşılabilmiştir. Kragel ve arkadaşlarına göre işlevsel görüntüleme alanı, zihinsel olayların çok değişkenli bütünleşik beyin modellerinin geliştirilmesi ile bir tür paradigma kayması ile karşı karşıya kalmıştır. Bu yeni yöntem, sınırlı beyin bölgelerinin (voksellerin) analizine dayanan alışıldık beyin haritalama yöntemlerinin ulaşamadığı olanakları yaratmaktadır. Örneğin bir kişiye gösterilen nesnenin hangi sınıfta (semantik kategorisi) olduğu, kişinin karşısındaki seçenekler arasında hangisini tercih edeceği, yaşanılan ağrı deneyiminin şiddeti, çeşitli emosyonlar (örn. kaygı veya hüzün), hatta rüyalardaki içerikler çok değişkenli beyin görüntüleme modelleri kullanılarak başarı ile kestirilebilmektedir. 'Beyin imzaları' diye adlandırılan bu bütünleşik beyin modelleri bilincin ve bilinç dışının bütün zenginliğini basit anatomik modeller ya da kısıtlı beyin ölçümlerine göre çok daha büyük bir başarı ile yansıtabilmektedir.[41] Bu yeni model, beyni birbirinden yalıtılmış, anatomik sınırlarca kısıtlı işlevsel parçalardan ibaret gören görüşün yerine, beyinle zihin arasındaki 'aracı süreçlerin', bir bakıma temsillerin ve buna uygun beyin ağlarının döneminin artık gelmiş olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç

Bu yazımızda; patolojik kabul edilen ve edilmeyen disosiyatif fenomenlerin birbirleriyle benzerliklerini vurgulamaya, bunların gündelik yaşamda üstlendikleri görevlere ilişkin bir bakış açısı geliştirmeye çalıştık. Bunu yaparken disosiyasyonun filogenetik kökenlerini gözden geçirdik. Bilinç ve istenç kavramlarına ilişkin yaygın kanıların disosiyatif fenomenlerin doğru biçimlerde anlaşılabilmesini engellediğini düşündüğümüzden, bilinç dışı olan bilişsel ve davranışsal süreçlerin insan yaşamında tuttuğu merkezi konumun vurgulanmasını amaçladık; bu nedenle sinir bilim alanında henüz etkileri süren bilinç kuramlarına, bazı önemli gözlem ve deneylere değindik. Seçtiğimiz ikinci psikiyatrik fenomen katatoni idi: katatoninin insanlarda istenç süreçlerine ilişkin neler söylediği son inceleme alanımızı oluşturdu. Son olarak, disosiasyon ve katatoniye ilişkin sınırlı bilgilerimizin, bu durumlarda çok değişkenli beyin modellerinin kullanılması ile sıçrama yapacağı beklentimizi ifade ettik.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Searle JR. *Freedom and Neurobiology: Reflections on Free Will, Language, and Political Power.* Columbia University Press; 2008.
2. Descartes R (çeviri: Yardımlı A). *İlk Felsefe Üzerine Meditasyonlar.* İdea Yayınevi; 2022.

3. Cavanna, AE, and Andrea N.. *Consciousness Theories in Neuroscience and Philosophy of Mind.* Springer Berlin, 2016.
4. Northoff G. *Neuropsychoanalysis: A Contemporary Introduction.* Routledge; 2023. **[Crossref]**
5. Seth AK, Bayne T. Theories of consciousness. *Nat Rev Neurosci.* 2022;23(7):439-452. **[Crossref]**
6. Damasio AR. *The Feeling of What Happens: Body and Emotion in the Making of Consciousness.* Harcourt; 2000.
7. Dehaene S. Consciousness and the Brain: Deciphering How the Brain Codes Our Thoughts. Viking; 2014.
8. Donald M. *A Mind so Rare: The Evolution of Human Consciousness.* W.W. Norton & Company; 2015.
9. Morsella, Ezequiel & Poehlman, T. Andrew (eds.). *Consciousness and action control.* 2014: Lausanne, Switzerland: Frontiers Media SA. **[Crossref]**
10. Bogousslavsky J. The mysteries of hysteria: a historical perspective. *Int Rev Psychiatry.* 2020;32(5-6):437-450. **[Crossref]**
11. Scull A. Hysteria: *The Biography. Oxford University* Press; 2023.
12. Perez DL, LaFrance WC Jr. Nonepileptic seizures: an updated review. *CNS Spectr.* 2016;21(3):239-246. **[Crossref]**
13. Hallett M, Aybek S, Dworetzky BA, McWhirter L, Staab JP, Stone J. Functional neurological disorder: new subtypes and shared mechanisms [published correction appears in *Lancet Neurol.* 2022 Jun;21(6):e6]. Lancet Neurol. 2022;21(6):537-550. **[Crossref]**
14. Reutens S, Nielsen O, Sachdev P. Depersonalization disorder. *Curr Opin Psychiatry.* 2010;23(3):278-283. **[Crossref]**
15. Bhavsar V, Ventriglio A, Bhugra D. Dissociative trance and spirit possession: Challenges for cultures in transition. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2016;70(12):551-559. **[Crossref]**
16. Berrios GE, Dening TR. Pseudohallucinations: a conceptual history. *Psychol Med.* 1996;26(4):753-763. **[Crossref]**
17. Phillips W, Price J, Molyneux PD, Deeley Q. Hypnosis. *Pract Neurol.* 2022;22(1):42-47. **[Crossref]**
18. Dunne A, Carolan R, Swords L, Fortune G. Patient and family perspectives of paediatric psychogenic non-epileptic seizures: A systematic review. *Seizure.* 2019;71:279-285. **[Crossref]**
19. Stone J, Smyth R, Carson A, Warlow C, Sharpe M. La belle indifférence in conversion symptoms and hysteria: systematic review. *Br J Psychiatry.* 2006;188:204-209. **[Crossref]**
20. Arain A, Tammaa M, Chaudhary F, et al. Communicating the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: The patient perspective. *J Clin Neurosci.* 2016;28:67-70. **[Crossref]**
21. Edinoff AN, Kaufman SE, Hollier JW, et al. Catatonia: Clinical Overview of the Diagnosis, Treatment, and Clinical Challenges. *Neurol Int.* 2021;13(4):570-586. **[Crossref]**
22. Bell V, Oakley DA, Halligan PW, Deeley Q. Dissociation in hysteria and hypnosis: evidence from cognitive neuroscience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(3):332-339. **[Crossref]**
23. Nijenhuis ER, van der Hart O. Dissociation in trauma: a new definition and comparison with previous formulations. *J Trauma Dissociation.* 2011;12(4):416-445. **[Crossref]**
24. During EH, Elahi FM, Taieb O, Moro MR, Baubet T. A critical review of dissociative trance and possession disorders: etiological, diagnostic, therapeutic, and nosological issues. *Can J Psychiatry.* 2011;56(4):235-242. **[Crossref]**
25. Hilgard ER. Toward a neo-dissociation theory: multiple cognitive controls in human functioning. *Perspect Biol Med.* 1974;17(3):301-316. **[Crossref]**
26. Mele AR. *Effective Intentions: The Power of Conscious Will.* Oxford University Press; 2010. **[Crossref]**
27. Braun MN, Wessler J, Friese M. A meta-analysis of Libet-style experiments. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;128:182-198. **[Crossref]**
28. Libet B. The timing of brain events: reply to the "Special Section" in this journal of September 2004, edited by Susan Pockett. *Conscious Cogn.* 2006;15(3):540-547. **[Crossref]**
29. Lavazza A. Why Cognitive Sciences Do Not Prove That Free Will Is an Epiphenomenon. *Front Psychol.* 2019;10:326. **[Crossref]**
30. Rolls ET. Willed action, free will, and the stochastic neurodynamics of decision-making. *Front Integr Neurosci.* 2012;6:68. **[Crossref]**
31. Perez DL, Nicholson TR, Asadi-Pooya AA, et al. Neuroimaging in Functional Neurological Disorder: State of the Field and Research Agenda. *Neuroimage Clin.* 2021;30:102623. **[Crossref]**
32. Espay AJ, Aybek S, Carson A, et al. Current Concepts in Diagnosis and Treatment of Functional Neurological Disorders. *JAMA Neurol.* 2018;75(9):1132-1141. **[Crossref]**
33. Voon V, Cavanna AE, Coburn K, et al. Functional Neuroanatomy and Neurophysiology of Functional Neurological Disorders (Conversion Disorder). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2016;28(3):168-190. **[Crossref]**
34. Starkstein SE, Goldar JC, Hodgkiss A. Karl Ludwig Kahlbaum's concept of catatonia. *Hist Psychiatry.* 1995;6(22 Pt 2):201-207. **[Crossref]**
35. Ellul P, Choucha W. Neurobiological Approach of Catatonia and Treatment Perspectives. *Front Psychiatry.* 2015;6:182. **[Crossref]**
36. Haroche A, Rogers J, Plaze M, et al. Brain imaging in catatonia: systematic review and directions for future research. *Psychol Med.* 2020;50(10):1585-1597. **[Crossref]**
37. Northoff G. Brain imaging in catatonia: current findings and a pathophysiologic model. *CNS Spectr.* 2000;5(7):34-46. **[Crossref]**
38. Menon V. 20 years of the default mode network: A review and synthesis. *Neuron.* 2023;111(16):2469-2487. **[Crossref]**
39. Block NJ. *Consciousness, Function, and Representation: Collected Papers,* Volume 1. MIT Press; 2007. **[Crossref]**
40. Farzanfar D, Spiers HJ, Moscovitch M, Rosenbaum RS. From cognitive maps to spatial schemas. *Nat Rev Neurosci.* 2023;24(2):63-79. **[Crossref]**
41. Frisby SL, Halai AD, Cox CR, Lambon Ralph MA, Rogers TT. Decoding semantic representations in mind and brain. *Trends Cogn Sci.* 2023;27(3):258-281. **[Crossref]**

BÖLÜM 8
BİLİŞSEL İŞLEVLER VE DİL FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 8.1. BELLEK

Barış KORKMAZ
Simay BAYATLI

DOI: 10.5152/83081

Bellek

Memory

BÖLÜM HAKKINDA

İnsan hafıza sistemi üç süreçten oluşur: kodlama, depolama ve geri çağırma. Kodlama, gelen bilginin akılda tutulmaya uygun bir formata dönüştürülmesini içerir. Bu bilgi, potansiyel olarak uzun süreli belleğe geçmeden önce geçici olarak kısa süreli bellekte tutulur. Uzun süreli bellek, epizodik ve semantik anılar da dahil olmak üzere farklı hatırlama türlerini kapsar. Bu hafıza süreçleri, hipokampüsün hafıza oluşumunda merkezi bir rol oynadığı bir beyin yapıları ağı tarafından yönetilir. Bu unsurlar birlikte, bilişsel işlevin kritik bir yönü olan insan hafızasının temelini oluşturur.

Anahtar kelimeler: Kısa süreli bellek, çalışma belleği, uzun süreli bellek, bellek bozuklukları, nöropsikolojik değerlendirme

ABOUT the CHAPTER

The human memory system consists of three processes: encoding, storage and retrieval. Encoding involves the conversion of incoming information into a format suitable for retention. This information is temporarily held in short-term memory before potentially passing to long-term memory. Long-term memory encompasses different types of recall, including episodic and semantic memories. These memory processes are governed by a network of brain structures in which the hippocampus plays a central role in memory formation. Together, these elements form the basis of human memory, a critical aspect of cognitive function.

Keywords: Memory, short term memory, working memory, long term memory, memory impairments, neuropsychological assessment

Bellek, en önemli zihinsel işlevlerden biridir çünkü insanı insan yapan tüm özellikler, herhangi bir imgeyi aklında uzun süre tutabilme yeteneği ile yakından ilgilidir ve diğer tüm psikolojik işlevler belleğin gelişmesine dayalı olarak gelişir. Korteks, geniş yüzölçümü ile buna hizmet etmektedir. Belleğe ait sinir ağları, tüm korteks yüzeyinde değişik alanlara dağılmıştır. Bunlar anatomik olarak birbiriyle örtüşebilir, hiyerarşik olarak organize olmuşlardır ve yüksek düzeyde etkileşim içindedirler. Değişik sinir ağları, bazı nöronları ve bağlantıları ortak olarak kullanabilirler.[1] Bellek oluşumunun biyolojik temeli, sinapslar ve sinaptik bağlantılardır.

Gelecekteki eylemleri etkilemek için geçmişle ilgili bilgileri tutma yeteneği olan bellek, biliş ve zekanın merkezi bir bileşenidir. Tüm zihinsel işlevler, belleğin gelişimine paralel olarak gelişir. Kendilik oluşumu geniş ölçüde buna dayanır. Önemi nedeniyle, her biri kendine özgü soruları, araştırma paradigmaları ve odakları olan bir dizi farklı analiz düzeyinde inceleme konusu olmuştur.

Bellek koku, ses, tat gibi çok değişik modalitelerde olabilir. Başlıca sözel ve sözel-olmayan olmak üzere ikiye ayrılır ve sözel-olmayan bellekte görüntü, ses, motor kayıtlar gibi elemanter bileşenlerin yanısıra yüz tanıma, müzik, yön, lokalizasyon gibi karmaşık bileşenler de yer alır.

Bellek işlevlerimiz beyinde temel olarak genlerimizin kontrolü altında olan özel yapılar tarafından sağlanmaktadır. Şaşırtıcı bir şekilde bellek işlevi, insan dahil olmak üzere deniz salyangozu ve daha gelişmiş memelilerde aynı genleri içermektedir. Ancak genler ne öğrendiğimizi değil nasıl öğrendiğimizi belirler.

Kültürel, eğitimsel ve didaktik faktörler bağlamında bellek, temel olarak ilgi ve motivas-

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Barış Korkmaz[1]
Simay Bayatlı[2]

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]Groningen Üniversitesi, Davranış ve Sosyal Bilimler Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Groningen, Hollanda
E-posta: bkorkmaz@istanbul.edu.tr
noropsk.simaybayatli@gmail.com

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Korkmaz B, Bayatlı S. Bellek. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 77-92. Cilt I

yonlarla ilişkilidir. Bellek işlevindeki ilgi çekici sapmalar psikoanalizin başlamasına neden olmuştur. Bozulması organik bir işlev bozukluğunun erken ve genel bulgusu olup demansta en erken bozulmaya uğrayan ve en yaygın tutulup ciddi soruna yol açan psikolojik işlev bellektir.[2] Hologram modellerine benzetilerek[3] beyinde de küçük bozuklukların bellek yıkımına yol açmaması, bellek kaybının ortaya çıkması için genellikle oldukça büyük bir parçanın veya çok kritik noktaların bozulması dikkati çekmiştir. (Hologramlar, bir parçası bozulsa bile tümünde bozulmanın olmadığı sistemlerdir ve burada bilgi yüzeydeki her bir noktada mevcuttur. Belli bir bölgedeki bozukluk ciddi bilgi kaybına yol açmaz ve örneğin görüntü biraz netliğini kaybeder.)

Bilinçdışının karşılığı, nörolojik bir süreç olarak örtük bellek olmalıdır. Kişinin biyografisi, kişinin bireyselliğine ilişkin her şey kişinin belleği içindedir. İnsanları belirgin bir şekilde karakterize eden her özellik, bir şekilde insanın zihninde bir parça bilgiyi bir süreliğine tutabilmesi ile bağlantılıdır. Hatırlama özelliğimiz olduğundan dolayı nerede olduğumuzu ve ne yaptığımızı biliyoruz. İnsanların sosyal organizasyon şekilleri, sözel düşünme yetileri ve yazılı dilleri, gelişmiş uzun süreli bellek ve öğrenme mekanizması sayesinde bireyselliği mümkün kıldı.

Belleğin Gelişimi

Diğer tüm psikolojik işlevler gibi bellek de değişik gelişim aşamalarından (ontogenezis) geçer ve bu gelişimi boyunca diğer psikolojik işlevlerle, özellikle dil ile karşılıklı değişen bir etkileşim gösterir. **Çocuğun başlıca düşünsel etkinliği bellek etkinliğidir**, bu nedenle bilişin çocukluk çağı bellektir; buna karşın **erişkinde bellek etkinliği düşünmedir**.[4] Yani belleğin olgunluk çağı, düşünmedir. Çocuğun bellek gelişimi, önceleri görsel alana sıkı sıkıya bağlıdır. Genel uyanıklık durumuna, biyolojik ve anlık psikolojik gereksinimlerine bağlı olarak bebeğin görsel-mekansal düzeyde belleği gelişmeye başlar. Ancak henüz istediğini hatırlayamaz, obje yokken bir fikir ya da kavram olarak belleğini kullanamaz. Henüz hatırlama teknikleri gelişmemiştir ve öğrendiklerinin provasını yapamaz. Başlangıçta çocuk olayları yaşamaktan ve kaydetmekten çok nasıl kaydedeceğini öğrenmekle yani akılda tutma, öğrenme, hatırlama stratejilerini geliştirmekle meşgul gibidir. Özellikle 4-10 yaş civarı oluşan bilişssel stratejilerin gelişimi, belleğe ilişkin farkları doğurur. Çocuklar gelişirken kendi belleklerini daha iyi kullanmayı öğrenirler. Belleklerini ne zaman tazeleyeceklerini, yeni bilginin girişini ne zaman engelleyeceklerini veya ne zaman prova yapmaktan vazgeçip test etmeye başlayacaklarını öğrenirler. Bir insanın kendi bilişsel sistemi üzerine olan farkındalığı tüm bellek sistemi için uygulayıcı bir bellek sistemi oluşturur. Deneyimler aracılığı ile çocuklar yüksek düzeyde bellek kapasitesi geliştirirler. Üç yaşında bir çocuk 3 birim, yedi yaşında bir çocuk 5 birim, erişkin biri 7-9 birim aklında tutabilir.

Belleğin işlevlerinin temel sonuçlarından biri algısal ve motor sürekliliğin sağlanmasıdır. Bir insan hangi açıdan görürse görsün içinde bulunduğu uzayı hep tanır, algısal bir süreklilik vardır; bellek bunu sağlamaktadır. Bir insan bir eliyle bir şey öğrenirse bunu diğer eliyle ve gerekirse ayağıyla da uygulayabilir; bu da motor süreklilik anlamına gelir.

Bellek araştırmaları nöropsikolojik/nörobilişsel araştırmaların başlıca odak noktalarından biri olmuştur. Bellek, nöroloji ve psikolojide hem bir **yapı** olarak hem de bir **süreç** olarak ele alınır.[5] **Yapı** olarak, bilgilerin ve deneyimlerin depolandığı yerdir; bu anlamda bilinçaltı da bir bellektir ve korteks çok sayıda nöron ve bağlantısı ile belleğin nöroanatomik temelini oluşturur. Süreç olarak, bilgilerin girişi, tanınması, ayıklanması, kodlanması ve depolanması ile bilince geri getirilmesi anlaşılır, bu durumda bilinçli süreçler de bellek işlevinde yer alır. Süreç olarak belleğin nöroanatomik temelini talamus, limbik sistem, diğer subkortikal ve beyin sapı yapıları oluşturur.

Bellek bir süreç olarak ele alındığında hem hatırlamayı hem de öğrenmeyi içine alır. Öğrenme, daha çok deneyimlerden bağlantılar çıkarma ve davranışta onları rehber olarak kullanma sürecini tanımlarken, bellek bu bağlantıları depolama ve hatırlama sürecini imler. Öğrenme yeni bilgiler kazandığımız süreçtir, bellek ise öğrenilmiş bilginin saklanmasıdır. Bellek işlevleri doğrudan öğrenmeye yol açmayabilir. Özellikle ezbere dayalı bellek, herhangi bir öğrenmeyi dışlayabilir.

İşlemleme süreçlerine göre iki tip öğrenme vardır:[6] Bunlar örtük (implicit) {otomatik, bilinçsiz, düşünmeden, kontrolsüz}, açık **(explicit)** {eforla, bilinçli, amaçlı, kontrollü} öğrenmedir. Aralarındaki fark, uyaranı kodlamak için sarfedilen gerekli dikkat miktarındadır.

Açık süreçte kişinin çevresinde algıladığı ve bilinçli olarak takip ettiği uyaranlar kısa süreli bellekte yer alır, çünkü bu tip bir bellek anlamlı ve bilinçli dikkat gerektiren uyaranlara yanıt durumunda ortaya çıkar. Açık öğrenme, bir deneme ile bile gerçekleşir ve hızlıdır. Eşzamanlı uyaranların ilişkilendirilmesi ile ilgilidir ve belli bir yer ve zamanda bilginin depolanmasını sağlar. Daha önceki olaylar hakkında bir tanıdıklık sağlar.

Buna karşın örtük öğrenme (implicit learning) yavaştır ve pek çok denemeden sonra gerçekleşir. Dizisel gelen uyarıların ilişkilendirilmesi ile sağlanır ve olaylar arasında önceden tahmin edilebilen bilgilerin depolanmasını sağlar. Örtük öğrenme, şahsın farkında olmadan gerçekleştirdiği işlerde başarısının yükselmesi ile açıklanır. Bireyin genel bilgi sistemi ile ilgili olmayan bir sistemdir. Örtük bellekte bir çaba gerekmez. İki çeşidi vardır. Birinci çeşidinde akılda kalan şeyler mevcut bilişsel işlemlerin akışını bozmaz, başka bir iş yapılırken o şey de akılda kalır. Örneğin okurken ilgisiz pek çok ayrıntı da akılda kalabilir. Bu tip bir bellek filogenetik olarak daha eskidir, Korsakoff psikozu ve Alzheimer hastalığında bozulmaz, şizofreni ve bilateral hipokampal lezyonlarda sağlam kalırlar. Zekadan bağımsız olduğu, bu nedenle de mental rötardasyon ve öğrenme bozukluklarında da sağlam kaldığı bilinir. İkinci tip örtük bellek ise kompleks öğrenme süreçlerinden sonra gelişir. Araba kullanmak gibi. Filogenetik eskiliğinden ötürü örtük bellek açık bellekten daha bağımsızdır, daha yerleşiktir ve modüler sistemler içinde yer alırlar. Bu nedenle de bellek bozukluklarına yol açan nedenlere daha dirençlidirler.

Bellek kavramı bugün bağlam ile yakın ilişki içindedir. Anımsamanın yer aldığı bağlama göre her şey hatırlanabilir ya da hiçbir şey hatırlanmayabilir. Bağlam, anımsanacak olay ya da kişiye ait bilginin nerede ve ne zaman edinildiğini içerir.

Nörobilimin bellek çalışmasına belki de en önemli katkısı, belleğin, birbirinden farklı, ancak birbiriyle etkileşim halindeki sistem ve alt sistemlerden oluşan heterojen bir yapı olduğunun kabul edilmesidir. Tüm hayvanların (muhtemelen bitkiler ve inorganik maddeler) bir belleği vardır, ancak bazı bellek biçimleri insanlara

özgüdür. Gerçekten de belleğin bazı bölümleri ve işlevsel yönleri, insanları diğer hayvanlardan ayırır.

Belleğin kabul edilen bir sınıflandırmasına göre, primat belleksi bildirimsel olan ve bildirimsel olmayan diye ikiye bölünmüştür. **Bu sınıflandırma materyalin içeriği ya da bilginin türüne göre yapılmıştır.**

Bildirimsel bellek bilgileri ve olayları içerir. Episodik (kişinin arkasında bıraktığı zamana ait belli noktaların veya spesifik olayların belleği) ve semantik (olaydan bağımsız olgusal bilgilerin belleği) bileşenleri vardır. Bildirimsel bellek olguların, deneyimlerin, olaylar hakkındaki bilgilerin kazanılmasıdır ve bilinçli farkındalık üzerinden direkt erişilebilir. Nitekim bildirimsel bellek, bilginin hatırlanması ve unutma gibi gündelik sorunlarda belli olduğu gibi her zaman güvenilir değildir.

Bildirimsel olmayan sistem, içeriğin bilinçli inceleme için doğrudan mevcut olmadığı bellek süreçlerini kapsar ve işlemsel bellek, algısal hazırlama, klasik ve edimsel koşullandırma ve ilişkisel olmayan öğrenme biçimlerini içerir.

Örtük ve açık bellek ayrımı, bilginin bilinçli ya da bilinçsiz farkındalıkla çağırılıp çağrılmadığı ve/veya ifade edilip edilmediği ile ilgilidir. Açık bellek, bilinçli farkındalık (açık) ile ilişkilidir ve bilinçli olarak geri çağrılabilir. Davranıştaki bir değişiklikle ifade edilenler (yani örtük olanlar) genelde bilinçsizdir.

Bellek, hatırlanacak malzemenin doğasına göre (örneğin, sözlü veya görsel-uzaysal) gibi birçok başka yolla da sınıflandırılabilir. Gerçekten de bellek tüm modalitelerde mevcuttur. Bir başka yararlı sınıflandırma olan geleneksel zamana dayalı sınıflandırma, zamansal özelliklere dayalı bellek süreçlerini içerir: Kısa süreli ve uzun süreli bellek (Bazen ultra kısa süreli, kısa süreli ve uzun süreli bellek.).

Ancak bu ayrımların ve aralarındaki ilişkilerin geçerliliği devam eden bir tartışma konusudur. Evrensel kabul edilmiş terminoloji eksikliği, farklı araştırmacıların farklı yapıları yansıtmak için aynı terimleri veya aynı yapıyı yansıtmak için farklı terimleri kullanmalarına yol açabilir. Örneğin, deneyimlerin ve gerçeklerin bilinçli olarak hatırlanmasına atıfta bulunan açık bellek, bazen bildirimsel bellek olarak adlandırılır. Örtük bellek bildirimsel-olmayan bellekle; açık bellek bildirimsel bellekle aynı şey değildir.

Örtük ve açık bellek süreçleri karşılıklı etkileşimsel ve tamamlayıcıdır. Örtük süreçler açık süreçleri tetikleyebilir ya da bildirimsel-olmayan bellek ipuçları sağlayabilir. Bu ilişki kesin değildir.

Duyusal Bellek

Herhangi bir uyaran öncelikle **ultra kısa süreli bellek de denilen duyusal bellekte** tutulur. Duyusal bellek görme, duyma ya da dokunma gibi doğrudan belirli bir duyusal modalite ve bu modalitede algı ile ilişkili beyin bölgelerine bağlıdır.

İkonik hafıza, gördüğümüz şeylerle ilişkilidir. Büyük miktarda depolama alanına sahiptir ancak çok kısa süre saklar. Görüntü ne kadar parlaksa, ikonik bellekte o kadar uzun süre kalır.Ekoik bellek ses ve işitme ile ilişkilidir. Bir dil öğrenmek için çok önemlidir. Haptik hafıza, dokunma duyusu tarafından kullanılan duyusal hafızanın bir alt dalıdır. Vücudun her yerindeki duyu alıcıları, basınç, kaşıntı ve ağrı gibi duyumları algılar ve bunlar kaybolmadan veya kısa süreli belleğe taşınmadan önce kısa süreli olarak haptik bellekte tutulur. Tanıdık nesneleri kavramak ve bu nesnelerle etkileşim kurmak için gerekli kuvvetleri değerlendirirken haptik bellekten yararlanılır.

Uyaranların duyusal bellekte kalma süresi görsel bilgi (ikonik) için yaklaşık 200 ms ile sınırlı, işitsel (ekoik) bilgi için 2000 ms, dokunsal bilgi için 2 saniyedir.[7] Bu aşamada anlık depolama kapasitesi çok fazladır, ancak bunun az bir kısmı bilinçli bir değerlendirme için tutulur. Beklentiler, arzular, mevcut bilgi durumu bu seçimde rol oynar. Duysal kayıt noktasındaki bilgi bilinçli analiz için kısa süreli bellek adı verilen bir yapıya gider; buranın sınırlı kapasitedeki yapısı belli bir zamanda, bir miktar bilgiyi tutabilmeye elverişlidir.[8]

Kısa Süreli Bellek

Kısa süreli bellek (KSB), sınırlı bir zaman dilimi için işlev gören bellek kapasitesi anlamına gelir; aslında Birey bu sistemdeki bir bilgiyle ilgilendiği zaman, diğer bilgilere dikkat etme yeteneğinde bir azalma olur. Örneğin yürürken 1000'den geriye doğru 7'şer 7'şer sayması istendiğinde basamakları geçerken duraklayacak ya da yürümesi bozulacaktır. Yaşla KSB' nin kapasitesi artmaz, verimliliği artar. KSB'de subkortikal yapılar ve limbik sistem de rol oynar çünkü Papez devresinde yer alan yapıların tutulması ile diensefalik amnezi (Korsakoff sendromu) ve medial temporal amnezi ortaya çıkabilir. Yani dikkat, bellek ve motivasyon limbik sistemde buluşur.

KSB, genellikle duyusal/motor süreçler ve uzun süreli bellek (USB) arasında bir arayüz olarak değerlendirilir: USB'ye bilgi gönderir ve USB'den bilgi elde eder.

Çok kısa bir süre dayanan ve deneyim "bilinçten düştükten" sonra süren, KSB, materyalin sunulduktan hemen sonra veya kesintisiz prova sırasında geri çağrılmasıyla gösterilir. KSB'de duran şeyler diğer şeylerin pahasına bellekte durur, yani sınırlı kapasitesi vardır.

Çalışma Belleği

Kısa-süreli bellek bilgiyi (KSB) sadece tutan ve uzun süreli belleğe (USB) gönderen bir yer olmayıp bir yandan da bilgiyi işleyen bir merkezdir. Yeni gelen bilgiyi depolarken bir yandan da USB 'den geri çağırdığı geçmiş bilgilerle bu yeni bilgiyi işler. Bu, KSB'nin çalışma belleği diye bir alt koludur.

Çalışma belleği (Working Memory), insan evriminin belki de en önemli aşamalarından biridir. Anın farkında olma ile arşivlenmiş bilgiyi anda biraraya getirme, çalışma belleği bölümünde gerçekleşir. Geleceği planlamayı olanaklı kılar. Düşünceleri ve fikirleri biraraya getirir. Bir anlamda zihnin karatahtasıdır.

Çalışma belleği, işlemleme yapacak şekilde geçici veya kısa süreli olarak bilginin depolanması sürecini ifade eden bir çeşit dikkat kontrol sistemidir ve hem görsel hem işitsel modalitedeki bilgi için ayrı alt sistemleri vardır.[8] Dorsolateral prefrontal korteksin bu işlevi gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Çalışma belleğinin kapasitesi bir insanın bir işe vakfedeceği dikkatin optimal kalitesini belirler. Bu noktada dikkat ile bellek arasında yakın bir ilişki vardır; çünkü dikkat, bellek işlevleri ile verimli bir şekilde uğraşma yetisidir. Sınırlı bir zaman aralığında akılda tutulması gereken bilginin aktif

olarak tutulması ve manipülasyonu yeteneğini ifade eder ve bilgiyi çevrim içi olarak işleme imkânı sağlar.[9] Dorsolateral prefrontal korteks USB oluşumunda da etkinlik gösterir.[10]

Çalışma belleği, geleneksel dikkat, konsantrasyon ve KSB alanlarının bir birleşimidir. KSB depolarının içeriği üzerinde ek yönetici veya dönüşümsel işlemler gerçekleştirilir. Genellikle duyusal/motor süreçler ile USB depolarına bilgi aktarma ve onlardan bilgi alma arasında bir arayüz olarak kabul edilir. Aktif ve bilinçli katılım gerektirdiği için çalışma belleği açık ve bildirimsel bir bellek sistemidir.

Çalışma belleği, birkaç saniye mertebesinde daha uzun sürelidir. Bu, bir telefon numarasını doğru çevirmeye yetecek kadar uzun süre hatırlamak, kısa bir süre için "bir şeyi akılda tutmak" ile ilişkili süreçtir.

Çalışma belleği, bilginin bilinçte tutulmasıyla ilgili bilişsel süreçleri temsil eder ve öğeleri, yalnızca bilgi prova edildiği (alt sesli olarak) veya başka bir şekilde manipüle edildiği (yani anlamsal bellekte mevcut bilgilerle döndürüldüğü veya bütünleştirildiği) sürece depolar. Çalışma belleği "bilinçli farkında olmanın" merkezidir.[11]

Çalışma belleği kortikal ve subkortikal alanları içeren bir ağdan oluşmaktadır. Kortikal ve subkortikal ağdaki bölgeler genellikle posterior beyin bölgelerini içermektedir ve bu bölgeler prefrontal korteks ile bağ oluşturur. Ancak bütün çalışma belleği süreçlerinde prefrontal korteksin rolü vardır. Sağ hemisferdeki bölgeler mekânsal, sol hemisferdeki bölgeler sözel çalışma belleğinden sorumludur. Çalışma belleği gerektiren daha zor görevlerde bilateral bir aktivasyon gözlemlenmiştir.

Bir nesnenin görülmediği zaman bile uzay-zaman süreklisi üstünde var olduğunu bilme, soyut kavramlar oluşturma yetisi, dış dünyanın bir yansısını sağlama ve bu yansıya gerçek nesneler yokken yanıt verme yeteneğine dayanır. Maymunlarda, gecikmiş yanıt testi uygulandığı anda beyin hücrelerinde kayıt yapılmış ve bu test performansı ile ilgili 3 farklı tip hücre saptanmıştır. Bazı hücreler bilgi sunulduğu zaman, diğerleri gecikme olduğu zaman ve diğerleri hatırlama anında etkin hale gelmişlerdir. Bir uyaranın görsel ve mekansal koordinatlarını hatırda tutabilen nöronların prefrontal korteksin belli bir yerinde toplandıkları izlenmiş ve bunların mekansal çalışma bellek sistemini oluşturduğu düşünülmüştür. Bu gecikme döneminde bu hücrelerin bir veya daha fazlasının etkinliği engellendiğinde (örneğin hayvanın dikkati dağıtıldığında) hayvanın büyük bir olasılıkla hata yaptığı tesbit edilmiştir. Prefrontal kortekste değişik işlevler gören bellek alanları saptanmıştır.[12] Bunlar, nesnelerin yerleri, nesnelerin (renk, boyut ve şekil) özellikleri ve insanlarda semantik ve matematiksel bilgi gibi değişik bir tip bilgiyi işlemek için gereklidir.

Kodlama, bellek sistemine bilginin girişini içerir. Kodlama bilginin depolanarak zihinsel bir temsile dönüştürüldüğü süreçtir. Kodlama aşaması KSB'de başlar. Bilgiye, bellek tarafından yorumlanabilir ve kodlanmış bir biçim verme söz konusudur. Depolama, kodlanan bilginin yani ön işlenmiş bilginin saklanmasıdır. Ön-işlemeden geçmiş bilgiler mevcut bilgi ağlarına yerleştirilir ve önceki içeriklerle ilişkilendirilir (bellek konsolidasyonu). Bir şey bir kere tutulduktan sonra uzun süreli belleğin parçası olur (öğrenme meydana gelir). Hayvan deneylerinde dakikalardan günlere kadar, sağlıklı ve beyin hasarlı bireylerle yapılan insan deneylerinde yıllara ve on yıllara kadar uzanan bir aralıkta olmak üzere, konsodilasyon sürecinin uzunluğu hakkında büyük bir tartışma mevcuttur.[13]

Konsolidasyon (pekiştirme) süreci belleğin bazı aşamalarını içerir: bunlar bir yönde kodlama ve depolama[14] tersi yönde geri alma ve tanımadır. Bilgi geri çağırılabilir ya da kişi yanlış hatırlamaya ya da unutmaya eğilimli olabilir. Geriye çağırma (hatırlama) ise depolanmış bilginin tekrar kullanılmak üzere bilince getirilme sürecidir. Bilgi başarılı bir şekilde konsolide edildikten sonra, bellek programları kalıcı olarak saklanır (depolama) ve prensipte daha sonra çağırılabilir (geri alma). Saklanan bilgiler tekrar anımsandığında her defasında değişime uğrayacaktır (yeniden kodlama ve yeniden konsolidasyon). Böylece, ilk bellek izi, tekrarlanan geri çağırma yoluyla önemli ölçüde değişir.[15] Tanıma, hatırlamanın bir formudur.[16] Daha önce karşılaştığı olayları, nesneleri veya insanları yeniden karşılaştığında tanıma yeteneğidir. Daha önce deneyimlenen olay yeniden deneyimlendiğinde, bu çevresel içerik, eşleşen sinyalleri ortaya çıkararak saklanan bellek temsilleriyle eşleştirilir. Resimler için tanıma belleği oldukça dikkat çekicidir: insanlar, her birini yalnızca bir kez ve yalnızca birkaç saniye gördükten sonra binlerce görüntüyü yüksek doğrulukta hatırlayabilir. Tanıma işlevinin bir formu da aşinalıktır. Bazen bir şeyi veya bir kişiyi bir yerden hatırladığımızı hissederiz ama onlarla ilgili bilgilerin tümüne erişemeyiz.[17] Aşinalık anlam öncesi (duyusal) bilgilere dayalı olarak hissedilir.

Bu süreçlerin sağlıklı çalışması halinde ancak bir bilginin doğru ve tam hatırlanması gerçekleşebilir. Episodik (Olaysal) ve semantik (anlamsal) belleğin kodlanması ve pekiştirilmesi, öncelikle limbik sistemin darboğaz yapılarının bütünlüğüne dayanır.[18]

Çalışma belleğinin kapasitesi dikkat ile sınırlıdır ve sağlıklı yetişkinler yaklaşık yedi (artı eksi iki) "bit" bilgi tutabilir- bu bitler manipüle edilebilir ve atılabilir veya ilişkilendirilebilir ve uzun süreli belleğe aktarılabilir. Örneğin, bir dizi sayıyı iki tarihe bölerek (1776 ve 1492) anlam atanır, böylece çalışma belleğinin yükü 8den 2 öğeye düşer.

Çalışma belleği de kendi içinde dört farklı sisteme ayrılmaktadır. Bunlar, fonolojik döngü, görsel-mekânsal yaz-boz tahtası, bölümsel ara bellek ve merkezi yöneticidir. Bu merkezlerden ikisi, fonolojik döngü ve görsel-mekânsal yaz-boz tahtası depolamada görevlidir. Fonolojik depoda dil becerisi ile ilişkili bilgiler depolanır. Duyduğumuz her kelime fonolojik düzleme yollanır ve orada yaklaşık iki saniye boyunca tutulur. Ancak eğer bilgi sesli bir şekilde düzenli olarak tekrar edilirse kaybolmadan vakitten bağımsız olarak fonolojik düzlemde tutulmaya devam eder.[19] Bu düzlemde tutulan bilginin miktarı kelimelerin sayısı değil ancak ne kadar sürede söylendiği ile ilişkilidir. Kelimeler ne kadar hızlı telaffuz edilirse, o kadar çok kelime fonolojik döngüde tutulabilir. Görsel-mekânsal yaz-boz tahtasında görsel bilgiler tutulmaktadır. Bu tür bilgiler hem KSB'de işlenirken hem de USB'den geri çağrıldığında burada tutulmaktadır. Bu iki depolama sistemi birbirinden bağımsız çalışır ve bunun sayesinde aynı anda hem görsel hem de işitsel bilgileri işlenebilir.[20] Bölümsel ara bellek fonolojik döngü, görsel-mekânsal yaz-boz tahtası ve uzun-süreli bellekteki bilgilerin birleştirilmesinden sorumludur.[21] Merkezi yönetici ise gelen bilginin bu depolardan hangisine gönderileceğinden ve USB'den bilgilerin geri çağrılmasından sorumludur. Daha sonra bu

bilgilerin günlük görevleri yerine getirmek için birlikte işlenmesini sağlar.[19] Bellekte depolanan (unutulmayan) ve KSB'in ve çalışma belleğinin sınırlı kapasitelerini aşan herhangi bir bilgi, USB depolarına gönderilir.

Uzun Süreli Bellek

Yapısal model açısından bir diğer önemli ana bellek formu, uzun süreli bellektir (USB). Sistemin kütüphanesi gibidir. Tüm kütüphaneler gibi bilgiyi hayat boyu tutabilir, fakat bilgi yanlış etiketlendiğinde veya yanlış rafa yerleştirildiğinde ulaşılamaz olabilir. Uzun süreli belleğe giren her şey potansiyel olarak ulaşılabilirdir, fakat geriye çağırılamayabilir.

USB, dikkatin hedef bilgiden uzaklaştığı bir aralıktan sonra hedef bilgiyi hatırlama yeteneği ile gösterilmektedir. Depoladığı anılar, birkaç dakikadan bir ömür uzunluğuna kadar farklı birimlerde olabilir ve bilgisayarın sabit diskine benzer. USB'in kapasitesinin olağan dışı şekilde büyük olduğuna inanılmaktadır ve bilgileri sürekli tekrarlama gerekliliği duymadan belirsiz süre boyunca tutma kapasitesi olduğu düşünülmektedir. USB'in oluşumu iki farklı tür öğrenme şekline göre değişiklik göstermektedir.

Uzun süreli bellek ÖĞRENME süreçlerinin temelidir. USB özellikle anlam ilkesine göre düzenlenir; hatırlanacaklara ait ipuçları bu düzenlemeyi belirler. Herkesin bildiği gibi kullandığımızdan fazlası belleğimizde vardır, bunlar hiç umulmadık anlarda, hiç umulmadık şekillerde karşımıza çıkabilirler.

Küçük çocukların USB'si işlevsel ve tematik olarak organize olurken, büyüklerinki kategorik (taksonomik) olarak organize olur. Çocukların USB içeriği çocuğun istemsiz olarak kaydettikleri ile oluşur. İstemli dikkat sosyal çevrede zorlanır ve gelişigüzel kayıt daha az yer tutar. USB, daha büyük kapasite ve dayanıklılığı sağlar. USB de değişik kompartmanlardan oluşur.[22]

Uzun-süreli belleği açıklayan birçok kuram olsa da günümüzde en çok kabul görenler birbirine entegre edilmiş halde kullanılmaktadır.[23-26] Bunlardan ilki, uzun-süreli belleğin iki ana sisteme ayrıldığını söyler. Bu iki ana sisteme bildirimsel bellek ve bildirimsel olmayan bellek adı verilmiştir. Bildirimsel bellek oluşan olaylar ve olgulara ilişkin bir bellektir ve bilinçlidir. Bildirimsel olmayan bellek ise bilinçdışıdır. Algılama veya yanıt sistemlerindeki değişiklikler olarak veya alışkanlıklar, yetenekler veya koşullu yanıtlar olarak informasyon depolanır. Bu değişiklikler ifadesini bulurken belleğe, geçmiş duygusuna gerek kalmadan ifade edilir. Her iki bellek etkileşimseldir, bildirimsel olmayan bellek bildirimsel bir belleği tetikleyebilir. Bu durumda travmatik bir olaya ait bildirimsel bellek o denli zayıf depolanır ki orijinal olaya ait hiçbir bilinçli bilgi kalmaz. Bildirimsel olmayan sisteme buradan ipuçları sağlar. Bu ilişki kesin değildir.

Bildirimsel olan ve olmayan bellek yapıları da kendi içinde farklı sistemlere ayrılmaktadır.[23-25] Bildirimsel belleğin altında episodik bellek (spesifik olay ve zamanların anısı) ve semantik (anlamsal) bellek (ön işlenmiş olaydan bağımsız olarak bilgilerin anıları) sistemleri yer almaktadır. Ek olarak bildirimsel-olmayan bellek de kendi içinde dört farklı sisteme ayrılmaktadır. Bunlar, işlemsel (prosedüral) bellek[25], algısal bellek (ön-hazırlama)[24], klasik koşullanma ve bağlamsal olmayan öğrenmedir.

Uzun süreli belleğin oluşumunda ve bilgileri hatırlamada hipokampus rol oynar. Hipokampus, entorinal korteks ve pariyetal korteks hem USB hem KSB hem de çalışma belleği oluşumunda görev almaktadır.10 Hipokampus USB için geçici bir depo gibidir. Aylar veya haftalar kadar yeni öğrenilen bir bilgiyi işler ve sonra, daha uzun süreli saklanması için serebral korteksin ilgili bölgelerine gönderir. Bu bilgi, hatırlanıp tekrar kullanılacağı zaman çalışma belleği devreye girer.

Bildirimsel (Dekleratif) Bellek

Bildirimsel (bilinçli) bellek, gerçeklerin, tarihlerin, yerlerin, olayların ve fikirlerin hatırlanmasını içerir. Yeni öğrenilen bilgilerin amaca yönelik olarak hatırlanmasıdır; yani bir bellek deneyinin çalışma veya öğrenme aşaması sırasında edinilenler gibi episodik bilgilerin hatırlanmasıdır. Açık anılar, kelimelerin anlamı, teorik önermeler ve bir fikir duygusu hakkında geniş bilgi anlamında jenerik olabilir.

Başlıca açık (explicit) süreçlerle kurulan bir yapıdır. Uyaran kodlanmalı ve dikkati sürdürmek için sarfedilen efor devam ettirilmelidir. Açık süreçler, tanımları gereği, bir insanın çevresinde dikkatini çeken ve algıladığı şeylerin KSB'de depolandığını ima eder. Açık süreçler görece hızlı ve esnektir. Hedef odaklı, kontrollüdür ve efor gerektirir. Açık belleğin altında episodik bellek ve semantik bellek yer almaktadır.

Bildirimsel bellek daha çok hipokampus ve komşu mediyal temporal yapıların birlikte işlevine bağlıdır.[27] Komşu medial temporal yapılar içinde entorinal korteks, perirhinal korteks, parahipokampal girus seçilir. Ayrıca bildirimsel bellek işlevlerinde medial diensefalik yapıların, prefrontal korteks ve bazal ön beyin yapılarının da etkili olduğu bilinir.[28]

Episodik Bellek

Episodik bellek, kişinin hayatının belirli bir yerinde ve zamanında öğrendiği bilgileri belirtir. Bireylere o sabah kahvaltıda ne yediklerini ve tsunami felaketini ilk duyduğunda ne yaptıkları ve bunun gibi yaşadıkları olaylar sorulur.

Episodik bellek, kendi bağlamımızda çerçevelenen kişisel deneyimleri hatırlamak için kullanılan açık ve bildirimli bellek sistemlerini belirtir. Episodik oldukları durumda, bellek bilinçli farkındalıkla (açık) ilişkili otobiyografik bir olayı içermiştir ve bu olay bilinçli şekilde hatırlanabilir. Kişiyle ilgili olaylar kronolojik bir sıralamaya dizilir. Bu, bir anlamda bireyin otobiyografisinin bir iskeletidir. Olayları zaman ekseni üzerine yerleştirme yeteneği, episodik belleğin bir parçasıdır.

Hedef bilgilerin doğru geri çağrılması için bireyin olayın zaman ve yeri ile ilgili bilgilere erişebilir olması gerekmektedir. Görsel dikkat, kayıt ve hatırlamada en önemli faktör zaman alanının eklenmesidir. Bu, dil aracılığı ile sağlanır. Çocukların 3 yaş civarı zaman kavramı vardır; ancak yarın, bir sonraki gün gibi kavramları 6 yaş civarına kadar anlamazlar.[29]

Episodik (olaysal) bellek ve otobiyografik bellek terimleri genellikle birbirinin yerine kullanılır. Bununla birlikte, kişinin kendi adı veya doğum tarihi gibi bazı otobiyografik bilgiler bağlamdan bağımsız bir karaktere sahiptir. Bu tür otobiyografik bilgiler kişisel semantik bellek olarak da bilinmektedir.[30]

Episodik bellek, en son evrilir.[31] Bazı yazarlara göre episodik bel-

lek büyük oranda insanlarla sınırlandırılmıştır[32], diğerleri ise bazı hayvanların da "episodik benzeri bellek" özelllikleri gösterdiğini söyler.[33]

Otobiyografik Bellek ve Otonoetik Bilinç

Otobiyografik bellek, episodik ve semantik yönler içermesine rağmen, çoğunlukla kişisel geçmiş deneyimlerin geri çağrılmasını ifade eder. Bu hatıraların canlı bir şekilde hatırlanması, en azından kısmen, daha önce deneyimlenen duygusal durumların tekrar belleğe çağrılmasıyla ilgilidir.[34]

Otobiyografik bellek ayrıca episoda eşlik eden bilinçli deneyimi de içermektedir. Otobiyografik bellek, bilinçli farkındalığın da bir parçası olduğu, olayın deneyimine ilişkin bellektir. Böylece yaşanan olayın ayrıntılı bir şekilde yeniden deneyimlenmesi ve etkili bir şekilde kişinin zihinsel bir zaman yolculuğuna çıkması söz konusu olur.[35] Otobiyografik bellek, bilinçli ve kendilikle ilişkili tahayyülü (yani otonoetik bilinci) gereksinir; öznel zamanın, otonoetik bilincin ve deneyimleyen kişiliğin birleşimidir. Bu, zihinsel zamanın bağlamsal, spesifik ve belirgin olaylar içeren geçmişe seyahat etmesini sağlar. Olayların otobiyografik belleğe atanması için, episodik bellek içeriğinin geçmişe ve geleceğe ulaşan bireysel zaman eksenindeki kendiliğin devamı ve kendiliğin tutarlılığı duygularıyla entegre olması gerekir.[36] Otobiyografik bilgi, yeni otobiyografik anıların karşılıklı kalibre edilerek oluşturulduğu benliğin hedeflerinin aralığını tanımlar.[37] Bu yazarlara göre, otobiyografik anılar, daha önceden deneyimlenmiş başarı ve başarısızlıklardan çıkarsanır ve kişisel olayların hatırlanması ya da unutulması kişinin kendinde algıladığı tutarsızlıkları azaltmaya yardımcı olabilir.

Çok nadir görülen bir durum olarak bazı insanlar belirli bir yaştan itibaren hayatlarının her gününü, o günün haftanın hangi gününe denk geldiği, o günde nerede ve kimle oldukları ne yaptıkları ne giydikleri, havanın nasıl olduğu ve o gün nasıl hissettikleri gibi ince detayları çok net bir şekilde saniyeler içinde hatırlayıp anlatabilirler. Bu insanlar hatırlamak için hiçbir bilinçli hafıza tekniğinden yararlanmaz, sadece hatırlarlar. Bu duruma Çok Üstün Otobiyografik Bellek (hyperthymesia) denir.[38]

Bireylerin, kasten ezberlemeye çalışmasalar bile, otobiyografik anılarını tanıyıp tanıyamayacakları hakkında teste tabi tutulduklarında olağanüstü düzeyde isabetli oldukları görülmüştür. Tanıma ölçümleri ile test edilen otobiyografik belleğin yüksek oranda isabetli olması, beynimizin kendimizle ilişkili dikkat verdiğimiz şeyleri depolamak için yüksek bir kapasitesi olduğunu ima eder.

Episodik belleğin temelinin medial temporal lob (peririnal, entorinal ve parahipokampal korteks) ve hipokampus ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Bu iki bölgeye ek olarak, bazal önbeyin, retrosplenial korteks, presubiculum, forniks, mammiler cisim, mamillotalamik yolak ve talamus da episodik bellek ile ilişkilendirilen bölgelerdir. Frontal korteks de episodik bellek açısından önemli bir bölgedir. Bu bölgenin önemi, yeni öğrenilen bilgiye dikkat verilmesini sağlaması ve medial temporal lobu aktive etmesinden gelmektedir. Sözel bilgiler öğrenilirken sol ve görsel bilgiler öğrenirken de sağ medial temporal lob ve frontal korteksin aktive olduğu bulunmuştur. Episodik bellekte kodlama ve geri çağırma için frontal korteks, depolama için medial temporal korteks ve bellek konsolidasyonu gerçekleşene kadar geri çağırma için hipokampus temel bölgelerdir.[39] Bunun yanı sıra sol prefrontal korteksin episodik bellekteki bilgilerin kodlanması ve sağ prefrontal korteksin de episodik bellekteki bilgilerin geri çağrılması ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bunun yanı sıra yine sol prefrontal korteksin episodik bellekteki bilgilerin kodlanması ve sağ prefrontal korteksin de episodik bellekteki bilgilerin geri çağrılması ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.[40]

Semantik Bellek

Semantik bellek, herhangi bir özel anı ile ilgisi olmayan, aslanın rengi veya Türkiye'nin başkenti gibi genel, kavramsal ve olgusal bilgi depomuzu ifade eder. Bağlamdan bağımsız gerçekleri içeren bu genel bilgi şimdiki zamana yöneliktir. Semantik bilginin hatırlanması bilinçlidir, ancak kişinin kendisiyle ilgili süreçlere ihtiyaç yoktur. Bu nedenle noetik bilinç ile ilişkilidir.

Semantik bellekteki bilgiler beyin düzleminde çoklu duyusal motor modalitelerinde depolanır (örn. bir kupa nasıl tutulur ve kullanılır, bir kupanın yüzeyinin dokusu, şekli, işlevi, kahve gibi içeceklerle olan ilişkisi vb.). Kendimizle alakalı bilgileri dahi içerir (nerede doğduğumuz, yaşadığımız, arkadaşlarımızın kimler olduğu, hangi okullara gittiğimiz, hangi işlere girdiğimiz) ve bazıları bunu otobiyografik episodlardan ayırmak için kişisel semantik olarak adlandırır[41] (farklı tür belleklerin ayrımını test etmek için kullanılan farklı testlerin örnekleri ve tartışması için bakınız.[42-44] Episodik / otobiyografik bellekten farklı olarak, semantik bellek sadece noetik bilinç, yani benlik ve deneyim hissi olmadan sadece bilgilerin bilinci ile alakalıdır.

Dorsomediyal talamus, ventromediyal prefrontal korteks ile yakın bağlantı içindedir ve semantik kodlamada rol oynar. Sol talamus sözel konsolidasyon ve sağ talamus görsel konsolidasyon için gereklidir.

Kaynak Bellek

Kaynak belleği, belirli bir öğenin veya olgunun elde edildiği episodik kaynağın hatırlanmasını içerir (örneğin, bir kişiden, bir kitaptan veya televizyondan).[45] Hergünkü hatırlama olaylarında bir olay veya bir bilgiyi hatırlarken bunun kaynağını (nerede veya ne zaman öğrenildiğini) hatırlayamayız. Buna kaynak amnezisi denir. Yeni öğrenilen bir bilgi birkaç hafta sonra aklımızda kalırken kaynağı kalmayabilir. Frontal lob patolojileri kaynak amnezisinden sorumludur. Frontal lob yavaş gelişir ve normal yaşlanmadan çok etkilenir. Hatırlanan bilgilerin kaynağı bellek için önemlidir; aksi takdirde gerçek ve tasarlanan olaylar karıştırılır veya bir şey gerçekten oldu mu yoksa birileri mi söyledi karıştırılır.[46]

Mekansal (Uzamsal) Bellek

Mekansal bellek, insanlarda ve diğer hareketli hayvanlarda çevredeki nesnelerin ve yerlerin konumlarının anımsanması ile ilgilidir.[47] Varlığı omurgasızlardan insanlara kadar çok çeşitli hayvanlarda kanıtlanmıştır.[48] Mekansal bellek, hareket eden tüm hayvanların hayatta kalması için kritik öneme sahiptir.[49] Hayvanlar dünyayı dolaşırken, bellekte çevrenin tutarlı bir uzamsal temsilini oluşturmak için çevreleri hakkında bilgi depolarlar. Mekânsal bellek, gereksinimlerinin karşılanması muhtemel yerlere (ev, yiyecek arama siteleri vb.) dönmek için gereklidir. Hem istenen bir yere rota planlamak hem de bir nesnenin nerede olduğunu veya bir olayın nerede meydana geldiğini hatırlamak için gerekli olan bilgilerin beyinde depolanması ve geri çağrılması belleğin bu işle-

vine bağlıdır. Bir çevrede yolunu bulması ve içindeki şeylerin nerede olduğunu hatırlaması, uzamsal belleğe dayanan çok önemli günlük süreçlerdir.

Hipokampus, hayvanlara çevrelerinin uzamsal bir haritasını sunar. Ben merkezli olmayan alanla ilgili bilgileri depolar (kişinin uzaydaki vücut pozisyonuna atıfta bulunan benmerkezci anlamına gelir) ve bu nedenle uzamsal bellekte bakış açısı bağımsızlığını destekler. Hipokampus, referans ve çalışma belleğini kullanır ve uzamsal konumlarla ilgili bilgileri işlemede önemli bir role sahiptir.

Yer Hafızası

Parahipokampal yer alanı (PPA), alt temporo-oksipital kortekste medial olarak uzanan parahipokampal korteksin bir alt bölgesidir. PPA, çevresel sahnelerin (yüzlerden ziyade) kodlanması ve tanınmasında önemli bir rol oynar. fMRI çalışmaları, insan denekler manzara görüntüleri, şehir manzaraları veya odalar (yani "yerlerin" görüntüleri) gibi topografik sahne uyaranlarını görüntülediğinde beynin bu bölgesinin oldukça aktif hale geldiğini göstermektedir.

Konum Belleği (Object Location Memory)

Eşyaların nerede olduğunu hatırlamak – nesne-konum hafızası – günlük hayatın işleyişi için çok önemlidir.[50]

Bildirimsel- Olmayan Bellek

Bellek oluşumunun ikinci şekli örtük öğrenme süreçlerine dayanmaktadır. Örtük öğrenme bildirimsel-olmayan belleğe yol açar. Davranışta bir değişim ile açığa çıkar ve genelde bilinç dışıdır. Genelde bilinçli incelemeye uygun olmayan bellek süreçlerini içerir. Bu yüzden de pratik ile gelişirler. Bildirimsel-olmayan bellek otomatiktir, öz kontrole ihtiyacı yoktur, istek dışı öğrenme süreçlerini kapsar.

Örtük (bilinçdışı) öğrenme ile edinilen bilgi ve veriler davranışta gözlemlenebilir fakat bilinçli farkındalığın bir parçası değillerdir. Önceki deneyimlerin davranıştaki etkilerinin farkındalığının bulunmadığı yani bireyin hatırayı ona sahip olduğunu bilmeden geri çağırdığı bellek türüdür. Örtük öğrenmeye örnek olarak ana dilimizi konuşmayı öğrenmek verilebilir. Örtük öğrenme klasik ve edimsel koşullama ve öğrenmenin bağlamsal olmayan formlarını içerir.

Bildirimsel-olmayan belleğin iki önemli içerik türü vardır. Bunlardan ilki işlemsel belleğin alanına girer ve diğer içerik türü ise bilinçdışı deneyimlere (genellikle duygular) ve kişinin kendisine, diğerlerine, nesnelere, bilgilere ve maruz kalınan çevredeki olaylara yönelik eşikaltı izlenimlerle ilgilidir.

Bildirimsel-olmayan bellek gayet güvenilir sayılır fakat geri çağırma süreci genelde yavaştır ve esnek değildir. Öğrenilmiş bir yetenekteki bilgi, örneğin, genelde sadece o becerinin orijinal öğrenme sürecindeki yanıt sistemleri ile ifade edilebilir. Yani bir beceriyi ilk öğrendiğimiz anda aklımıza kazınan uygulama teknikleri de becerinin kendisinden ayrıştırılamaz ve öğrenilen bilgi ile beraber taşınır.

Bellek sistemlerinde süreç kodlama, geri çağırma ve tanımayı içerir. Örtük öğrenmede bu süreçlerin gerçekleşmesinde tekrarlama ya da bağlanımsal ön hazırlama gibi görevlerden yararlanılır. Bunlara örnek olarak hatasız öğrenme verilebilir. Hatasız öğrenmenin arkasındaki temel anlayış, hayvanlarla yapılan erken dönem çalışmalara dayanır. Temelinde hata yapmanın yanlış cevabı pekiştirdiğini çünkü açık belleğin eksik olmasının bir bireyi uygun yanıtı hatırlamasından alıkoyduğu fikri yatar. Hataların engellenmemesi de sonuç olarak örtük belleğe bağımlılığı güçlendirir. Bunun tersi olarak hatasız öğrenmede öğrenilecek materyalin zorluk derecesinin dikkatlice ayarlanması ve böylece hastanın deneme yanılmaya düşmeden olumlamayla öğrenmesi fikri vardır.

Bildirimsel-olmayan belleğin duyusal bileşeni vardır fakat dolaysız yoldan USB'ye dönüştüğünden öğrenme süreci çalışma belleğini içermez. Çalışma belleğinin varlığı açık süreçleri örtük olanlarından ayıran özelliktir.

Duygusal Bellek

Duygusal bellekte amigdala önemli rol oynar. Duygusal belleğin yerleşme sürecinde özellikle bir kişinin kodlanan şeye verdiği kişisel anlam önem taşır. Mesela, korkuya ait koşullanmalarda amigdalanın önemli rolü olduğu ve uzun süreli korku anılarının amigdala haricinde insuler korteks ve serebellar vermiste depolandığı gösterilmiştir. Bir olay sırasında orta seviye duygusal uyarılmanın (genellikle korku bazlı uyarılma) açık bellek hatıralarının tutulmasını kolaylaştırdığına yönelik psikolojik kanıt bir süredir vardır. Fakat amigdalada aşırı miktarda aktivasyon duygusal olaylara ait bildirimsel bellekte bilgi kaybına yol açar.[51] Amigdala, değişik modaliteler arası hatırlama defektleri ile ilişkilidir. Kodlamada anlam, özellikle kişisel anlamlar önem taşır. Amigdala değişik modaliteleri birbirine bağlar ve belleğe duygusal içeriğini katar. Amigdala, USB'nin başlangıç dönemlerinde kilit bir rol oynar.10 Korkuya ait koşullanmalarda amigdalanın önemli rolü olduğu gösterilmiştir ama uzun süreli korku anılarının insuler korteks ve serebellar vermiste depolandığı gösterilmiştir.

İşlemsel Bellek

Bildirimsel olmayan belleğin alt türlerinden biri olan işlemsel bellek, yüksek derecede otomatize olmuş sensorimotor becerileriyle ilgilidir.[15,52] Bu süreçler bir birey tarafından dünyada konforlu şekilde varolmak için kullanılan motor, algısal ya da bilişsel becerilerdir (örn, ayakkabı bağlamak, araba sürmek). Bir becerinin bazı tarafları beyan edilebilse bile, becerinin kendisi prosedürü alakadar eden bilginin bilinçli geri çağırması olmadan genellikle otomatik olarak yapılmaktadır. (Örn. Ayakkabımı bağlıyorum diyebilirim, hatta ayakkabımı nasıl bağladığımı tarif etmeye bile çalışabilirim. Ama o zaman görürüm ki ayakkabı bağlamayı tarif etmek ayakkabı bağlama eyleminden daha zor bir iştir ve ben bu eylemi gerçekleştirirken kafamda bu süreci takip ederek ayakkabımı bağlamıyorum, tersine daha otomatik bir şekilde yapıyorum bunu) İşlemsel bellek, ki beceri ya da motor öğrenimi olarak da bilinir, otomatik ve bilinçdışı seviyede kullanılan davranışçı ve bilişsel becerileri öğrenme kabiliyeti ile bağlantılıdır.İşlemsel bellek kazanımı sırasında açık olabilir (vitesli araba sürmeyi öğrenme gibi) ama genelde örtüktür (bilinçli bir efor olmadan dokunmatik telefonda sayıların sırasını öğrenmek gibi).

İşlemsel bellek bir şeyin "nasıl" bilgisini içerir. Bu durumda bildirimsel bilgi "bir şeyin bilgisi" iken işlemsel bilgi "bir şeyin nasıl olduğunun" bilgisidir. Becerilerin motor belleği, bisiklet binmek

ya da piyano çalmak gibi, örtük işlemsel belleğin bir formu olup "nasıl" ilişkilerini (bir şeyin nasıl yapılacağına ilişkin bilgileri) ve otomatik savunma mekanizmalarını da içerir.

İşlemsel bellek; nöroanatomik olarak kortikostriatal sistemle ilişkilidir.[53] Örtük belleği içeren araştırmalar bazal gangliadaki striatum, motor korteks ve beyinciğin işlemsel bellek ile ilişkili olduğunu bulmuştur.[53-54] Bellekte depolanan bilgiler motor kortekste gerçekleşecek bir plastisite gerektirmektedir bu plastisiteye açık bellekte ihtiyaç yoktur. Araştırmalar bazal gangliadaki striatum, motor korteks ve beyinciğin işlemsel bellek ile ilişkili olduğunu bulmuştur.[40]

Hazirlama (Priming)

Hazırlama, algısal bir uyaran ya da uyaranlar dizisiyle önceden, geçici ve bilinçdışı yaşanan deneyimin bu uyaranları daha sonra tespit etme veya tanıma yeteneğini kolaylaştırdığı bir bellek sürecidir. Bir uyarıcıya önceden maruz kalmanın veya o uyarıcıya aşina olmanın bir sonucu olarak bir uyarıcının hızlandırılmış işlenmesidir ve bilinçli değildir. Eğer daha önce sunulan uyaranlara yönelik görev performansı yeni uyaranlara göre daha iyi ise orada hazırlamanın varlığından bahsedebiliriz. Hazırlamanın, uyaranları bilinçli olarak hatırlama veya tanıma yeteneğinden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Hazırlama, önceden algılanan bilgilerin bilinç dışı bir şekilde işlenmesini kolaylaştırır. Hazırlamanın, daha önce sunulan uyaranlara yönelik görev performansının yeni uyaranlara göre daha üstün olduğu zaman meydana geldiği söylenir. Bireyin oluşumunda bilinçli bir katkısı veya çabası yoktur; kendiliğinden performansı etkilemesi ile varlığı saptanır. Muhtemelen reklam sektörü bundan çok yararlanmaktadır. Özellikle Huntington Koresi ve Parkinson hastalığında sağlam kalır.

Klasik (Pavlovian) Koşullama

Tipik klasik koşullandırma paradigmasında koşullandırma, doğal bir uyarıcıya zorunlu olarak gösterilen tepkinin, yinelemeler sonucu nötr bir bir uyarıcıya da gösterilmesidir. Nötr bir uyaranın eşleştirildiği koşulsuz uyaranın yerine geçmesi sonucunda öğrenme meydana gelir.

Edimsel Koşullanma

Enstrümantal (edimsel) koşullandırma, ödülü belirli bir davranışa bağlı hale getirir. Buna örnek Thorndike'ın bulmaca kutusudur. Bu deneyde kediler sonunda ödül olan bir kutuya konarlar ve kutudaki bir kolun kutunun kapağını açtığını keşfederler. Bir sonraki sefer kediler kutuya konduklarında bu bilgiyi öğrenmiş olacak ve daha kısa zamanda kolu kullanarak kutuyu açacaklardır.

Yanlış-Hatırlama

Son yıllarda önem kazanan bir bellek özelliğidir. Özellikle psikoterapi uygulayanlar için önem taşıyan uzun dönemli bellek sorunlarının en ilginç formlarından biri yanlış-hatırlamadır. Bunların çoğu cinsel ve /veya başka bir tip travmatik etkilere ve seksüel suistimale ilişkindir. Yanlış hatırlama, hatırlamada zorluk çekerken, hatırlaması için sosyal baskı varken ve söylediklerinin doğru olmayabileceğini düşünmediği zaman ortaya çıkar.[55]

Bu konuda literatürde en meşhur olan olay, Eileen Franklin vakasıdır.[56] 9 yaşındaki Susan Nason evden kaybolduktan 10 gün sonra ölü bulunmuştur. Olay 20 yıl aydınlatılamaz. 1989'da Eileen Franklin savcılığa başvurur ve uzun süredir belleğinde bastırılmış olan bir hakikati hatırladığını bildirir. Çocukluk aradaşının katili babasıdır. Birinci derece cinayetle suçlanan babayı jüri de suçlu bulur ve baba 1990 yılında müebbete mahkûm edilir. Daha sonra karar temyiz edilir ve 1996 yılında baba suçsuz bulunarak serbest bırakılır.

Hipnoz yapanlar ve psikoterapistler geniş ölçüde statik bellek modellerine dayanırlar. Buna göre bellek videoband gibi mükemmel bir kayıt yapar ve yıllar sonra bile hatırlama gerçekleşir. Unutma, belleğe ulaşma sorunudur. Buna karşın belleğe ait dinamik kuramlar ise bellek depolarının zamanla beyinde değişikliğe uğradığını ve yeni olaylarla, hatta hatırlama olayları ile bile değişikliğe (reorganizasyonun bir parçası) uğradığını varsayar.

Başka basit ve kompleks canlılarda bellekle ilişkili olarak açığa çıkan yapısal (sinaptik) ve kimyasal değişikliklerin varlığı gösterilmiştir ve bunlar bu yapıların ve sistemlerin çökmesi ile tersinir. Beyin değişik modalitelerden gelen bilgileri ilgili loblarında depolar ama bunları bir bütün halinde belleğe organize eden yer medial temporal lobdur. Ayrıca bir anıyı ifade eden nöronal devrelerin bir kısmı, tamamen farklı olayların hatırlanmasında da görev alır. Bu ise hatırlarken yanlış/eksik hatırlamalara neden olur. Medial temporal lob olmaksızın bellek depolaması olanaklıdır. Bir şeyler hatırlarken, o iş gerçekten olduğunda hangi beyin bölgeleri aktive oluyorsa o bölgeler aktive olmaktadır. Bu da gerçek bir olayı hatırlarken veya bir tasarıyı hatırlarken ikisinin neden karıştırılabileceğini biyolojik açıdan göstermektedir.

Terapistler belleğimizdeki olayların zamanla değişikliğine ilişkin bir ayrım yaparlar. Buna göre travmatik bellek olayları unutulmaz. Emosyonel anıların oldukça iyi zihinde kaldığı vakıadır ama bunların bozulmaya uğramayacakları kanısı yanlıştır. Bir hatırlanan olayın canlı ve ayrıntılı olması doğru olduğunu göstermez. Bu durum travmatik olaylar için de geçerli değildir. Bir insanın emin olması, hatırlanan olayın doğruluğu için yeterli değildir. Bu yanlışlıklar anekdotal olarak gösterilmiştir. Bir olayın 3. kişiler tarafından ayrıntılı dökümantasyonu yapıldığında, olayı yaşan kişi anılarını yazarken önemli olacak pek çok ayrıntıyı karıştırmaktadır. Yine anekdotal ve deneysel olarak gösterilmiştir yanlış bellek anıları oluşturulabilir. Piaget böyle bir anısını anlatır: 2 yaş civarı bir adam kendini kaçırmaya çalıştığında, bakıcısının kendini nasıl kurtardığını hatırlar. Ama yıllar sonra bakıcı bu olayın tamamen uydurma olduğunu ve aldığı mükafat olan saati geri vermek istediğini yazmıştır. Muhtemelen olayı defalarca dinleyen Piaget bunu belleğine olmuş gibi yerleştirmiştir.[56]

Yanlış hatırlama çocuklar üzerinde deneysel olarak incelenmiştir. Bunun için çocuklara, başlarına gelen gerçek ve uydurma olaylar anlatılmış ve bunları hayallerinde canlandırmaları istenmiştir. Bu çocuklar, başlarına travmatik bir şeyler geldiği konusunda ikna edilmişlerdir. İki hafta sonra başlarına geçen olayları anlatmaları istendiğinde 3-4 yaşlardakinin %34'ü ve 5-6 yaşındakilerin %29'u uydurma olayları hatırlayarak anlatmışlardır.

Eileen Franklin'in vakasına gelecek olursak, EF nin terapisti, Eileen'in bu olayı terapi sırasında hatırladığını bildirdi. Bu birçok seans sonunda gelinen bir noktaydı. Jüri Eileen'e inandı çünkü olayın ayrıntılarını iyi hatırlıyordu. İkincisi olayları uygun afektle anlatıyordu. Çok emindi ve güvenli yanıtlar veriyordu. Daha sonra-

ları anlattığı hiçbir şeyin aslında doğrulanamayacağı farkedildi. O dönemde bu olay çokça basın ve televizyonda yer almıştı ve Eileen de bunları okumuş ve dinlemişti. Bir şekilde bu olayları kafasında bütünlemişti ama doğal olarak hatırladıkları daha dikkatli tutulmuş polis dökümanları ile uyuşmuyordu.56 Sonuç olarak bellek etkinliği mükemmel değildir. Yanlış yapar, bozar ve doğruluk ile eminlik hissi arasında ayrışma olur.

İnfantil Amnezi

Bu amnezi 2-3 yaşlar dönemini kapsar. Aslında uzayarak daha geniş yaş dilimlerine de uzanır. Bu durumun nedeni sürekli depolama işlevi gören beyin bölgelerinin, özellikle hipokampusun doğumdan sonra yavaş gelişmesidir. İstisnalar vardır.

Belleğin Anatomisi

Bellek, uyanık, canlı bir durumda gerçekleştiği için ilk önemli yapı ilgili beyin sapı yapılarıdır. Afektif süreçlerin belleğin işleyişi açısından büyük önemi düşünüldüğünde Papez devresinde yer alan yapılar başta olmak üzere talamus ve frontal lob belleğin nöroanatomik temelini oluşturu. Dikkat, motivasyon ve bellek, bu yapılarda biraraya gelir.

Modalitesi özgül uyaranlar, serebral hemisferlerin büyük bir kısmında (birincil alanlar); daha sentetik yetiler ikincil alanlarda (asosiasyon zonları, ikincil alanlar); dil ve ilişkili yetiler ise tersiyer alanlarda temsil edilir. Değişik modalite ve kategoriler için USB, ikincil ve üçüncül korteks alanlarında yer alır. Limbik sistem aracılığı ile bilgileri yerleştirme ve hatırlama sağlanır. Bu işler nöronal devreler ve sinaptik bağlantıların kurulması ile söz konusu olur ve bu bağlantılar koma ve elektroşoka dirençlidir. USB'deki bozulmalar KSB'in verimini düşürür, ancak tersi de doğrudur; KSB'deki sorunlar USB'nin verimini düşürür.

İlk bilginin depolanması, bir çeşit KSB olup dakikalar ve saaatler sürer ve mevcut sinaptik bağlantıların gerginliğinde değişikliklere neden olur. Uzun süreli değişiklikler (haftalar veya aylar sürenler ise) aynı yerde depolanır fakat yeni bir şey gerektirir. Bu da genlerin aktivasyonu, yeni proteinlerin ifadesi ve yeni bağlantıların oluşmasıdır. Hipokampustaki majör nöral yollar glutamatı kullanır. İki tip glutamat reseptörü vardır. Bunlar NMDA (N-methyl D-aspartate) ve non-NMDA reseptörleridir. Hipokampustaki NMDA reseptörleri bloke edildiği zaman öğrenme gerçekleşmez. Bu mekanizmalar, USB ve öğrenmede rol oynar. USB'de rol oynayan bir diğer aracı kimyasal madde, nitrik asittir. Çalışma belleği açısından dopamin, en önemli kimyasal maddedir.[57]

Bellek Bozuklukları

Bellek bozulmalarına verilen genel ad amnezidir. İki çeşit amnezi vardır; ileriye dönük (anterograd) amnezi ve geçmişe dönük (retrograd) amnezi. İleriye dönük amnezi, cerrahi işlem, inme, travmatik beyin hasarı veya bir hastalık sonucunda oluşan yeni bilgilerin kaydedilememesi durumudur. İleriye dönük amnezide beyinde bu duruma sebebiyet veren lezyon ne zaman oluştuysa o zamandan sonrası hatırlanamaz. Geriye dönük bellek de aynı sebeplerden dolayı geçmişe yönelik bilgilerin geri çağrılamaması durumudur. Tam tersi bir şekilde geçmişe dönük amnezide, lezyonun oluştuğu zamandan öncesi anımsanmaz.

Görsel dikkat, kayıt ve hatırlamada en önemli faktör zaman alanının eklenmesidir. Bu, dil aracılığı ile sağlanır. Zaman kavramının bozulması dezoriyentasyon anlamına gelir ve diensefalik yapılarda bir patolojinin sonucunda görülür.

Yakin ve Uzak Bellek (Recent & Remote)

Özellikle bellek bozukluğu olan hastalarda zaman odaklı bir sınıflandırma yani eski ve yeni anılar arasındaki ayrım önemlidir; buna karşılık psikiyatrik hastalıklarda bu dönüm noktası psikolojik bir travma ya da stresli bir olay olabilir. Yakın ve uzak bellek arasındaki ayrım genelde retrograd amnezinin zamansal boyutu için uygulanmaktadır. Kazadan önceki bilgilere ulaşamama durumu retrograd amnezi, olay sonrasındaki olaylara ulaşamamak ise anterograd amnezi olarak adlandırılır. Yakın bellek genellikle bellek bozukluğunun başlamasından hemen önce edinilen bilgilere atıfta bulunur. Uzak bellek ise hastalık başlamadan yıllar ya da on yıllar önce olaylar ya da deneyimler hakkında edinilmiş bilgilere atıfta bulunur.

Ribot yasasına göre, beyin hasarından hemen önce oluşturulmuş olan anılar eski anılardan daha fazla ve önce bozulur. Ribot yasasının temeli, anıların pekiştirilmesi için zamana ihtiyaç duyulmasından kaynaklanır. Ribot yasasına geçici olarak derecelendirilmiş geriye dönük amnezi de denir.[58] Ters Ribot yasası da vardır. Beyin hasarından hemen önce oluşturulmuş anılar eski anılardan daha fazla ve daha uzun süre korunur.[59]

Zaman içinde yapılan lezyon araştırmaları bellek çeşitlerini beyindeki belirli başlı bölgeler ile ilişkilendirmiştir ve bu çalışmalar sayesinde çok daha özgül bellek bozukluklarına rastlanmıştır. Lezyon etiyolojileri tümörler, travma ya da serebrovasküler olaylar gibi çok çeşitlidir.

Temporal ve parietal korteks lezyonlarında da KSB'de bozulmalar görülmüştür. Sol posterior temporal korteks lezyonu olan bir bireyin sesli olarak sunulan uyaranları tekrar edemediği gözlemlenmiştir. Bu bozulmanın tam tersi bir şekilde işitsel olarak sunulan uyaranları hatırlayabilen ancak görsel olarak sunulan uyaranları hatırlayamayan bireyler de tespit edilmiştir. Sol pariyeto-oksipital lezyonlarda, hasta ezberlemek için gerekli provayı yapamaz ve bu nedenle sözel KSB etkilenir. Sözel KSB sol parietooksipital lezyonlarda etkilenir. Bu hastalarda prova yapılamadığı için bir önceki uyaranın (recency) girişim etkisi görülür. Posterior parietal ve temporal korteksteki duyusal alanlardaki lezyonların da KSB'de bozulmalara sebep olabileceği bulunmuştur. Parietal ve oksipital korteksin bilateral lezyonlarında renk amnezisi, topografik amnezi, prosopagnozi ve obje anomisi gibi bazı spesifik açık bellek bozulmaları görülmüştür.[40]

Frontal korteksi ve onun posterior ve subkortikal beyin bölgeleriyle bağlantılarını etkileyen her türlü lezyonda çalışma belleğinde bozulmalara rastlanabilmektedir.[39] Çalışma belleğini etkileyen lezyonlarda birey yeni bilgiyi kaydedemediği için anterograd amnezi oluşmaktadır. Episodik bellekte frontal korteksin kodlamada rolü vardır dolayısıyla frontal lob lezyonlarında depolanan bilginin kendisinde ver geri çağrılmasında bozulmalar gözlemlenmektedir. Buna ek olarak sol frontal lob supraorbital lezyonları sözel bellek sorunları, yani akıcılığın bozulması ile sonuçlanır. Sağ frontal lob supraorbital lezyonları ise sözel-olmayan akıcılıkta sorunlara neden olur (örneğin anlamsız şekiller çizme).

Hipokampus[60] ve medial temporal lob (perirhinal, entorhinal ve

parahipokampal korteks)61 lezyonlarının spesifik olarak bildirimsel bellek bozukluğuna sebep olduğu gösterilmiştir. Hipokampus lezyonlarında hasta kolay unutur ve dikkati çabuk dağılır. Hipokampusün diskonneksiyonu (fimbra-fornix yolağı lezyonu), hipokampus lezyonuna benzer sonuçlar doğurur ve ikisini birbirinden ayırt etmek oldukça zordur. Tek fark diskonneksiyon sonucunda açığa çıkan amnezinin hipokampus lezyonu sonucunda açığa çıkan amneziden daha hafif dereceli bir amnezi olmasıdır.[62] Entorhinal ve perirhinal korteksler hipokampüse yansıtırlar[61] ve hipokampuste olduğu gibi bu bölgelerdeki lezyonlar ile bu bölgelerin diskonneksiyon lezyonlarını ayırt etmek oldukça zordur.

Hipokampal lezyonlarda hasta çabuk unutma eğilimindedir ve enterferansla çabuk distraksiyona uğrar. Tek taraflı hipokampal lezyonlarda amnezi sınırlıdır (sol taraf sözel, sağ taraf görsel-mekansal bellek ile ilgilidir). Hipokampal lezyonlarda episodik bellek bozulurken, semantik bellek sağlam kalabilmektedir.[63] Bilateral amigdala-hipokampus lezyonu ağır amnezi, lezyonlardan sonraki olayları kaydetme ve hatırlama zorluğu (anterograd amnezi) ile karakterizedir. KSB sağlam fakat konsolidasyon bozuktur. Alzheimer hastalığında bazal önbeyin yapılarının tutulduğu bilinir. Prefrontal lob lezyonlarında ise bir bilginin ne zaman belleğe girdiğinin (yani kaynak belleği) bozulduğu belirtilmiştir.

Medial temporal lobdaki perirhinal, entorhinal ve parahipokampal korteks, hipokampus, bazal önbeyin, retrosplenial korteks, presubiculum, forniks, mammiler cisim, mamillotalamik yolak veya talamus bölgelerin herhangi birinde oluşan bir lezyon, episodik bellekte bozulmaya sebep olabilir. Episodik bellekteki bozulmalar, ileri derece ileriye dönük amneziye ve orta derece geriye dönük amneziye sebebiyet verebilir.

Medial temporal lobun depolamada görevi vardır bu nedenle de medial temporal lob lezyonlarında yeni bilgilerin depolanmasında bozulmalar olabilir.[39]

HM (26 Şubat 1926-02 Aralık 2008) Vakası

HM olarak da bilinen Henry Gustav Molaison (February 26, 1926 – December 2, 2008) isimli bir adamın yaşadığı trajik bir olay, epilepsisini tedavi etmek amacıyla 50 yıldan uzun bir süre önce her iki hipokampüsü ameliyatla alındığında meydana geldi. Yeni anıları kodlama yeteneğini kaybedeceği bilinmiyordu. Ameliyat sonucunda HM, ameliyattan sonraki hayatına dair hiçbir olayı, tanıştığı insanları, yaptığı şeyleri, çevresindeki dünyada olup bitenleri hatırlayamamaya başladı. Ancak 2. Dünya Savaşı gibi ameliyattan önce gerçekleşen olayları ayrıntılı olarak hatırlayabiliyordu. Ameliyat sonrası oluşan ileriye-dönük amneziye ek olarak, HM ameliyattan hemen önceki yıllardaki olayları veya deneyimleri (geriye-dönük amnezi) hatırlayamıyordu. Akut otobiyografik hafıza kaybı olduğu, fakat diğer bilişsel fonksiyonlarında bir bozulma olmadığı gözlendi. Şiddetli ileriye dönük amnezide kişi çocukluğunu hatırlar, çalışma belleği normaldir ama yeni bildirimsel anılar oluşturamaz. Bildirimsel olmayan, prosedürel anılar oluşturabilir. HM mantık yürütebiliyor, sorunları çözebiliyor ve normal bir sohbete devam edebiliyordu. Zekâsı normaldi. Kısa süreli hafızası sağlamdı. Çalışma belleği görevlerinde başarılıydı. HM vakasından da anlaşılabileceği gibi, yeni açık hatıralar elde etmek için hipokampus gereklidir. Açık bellek, yeni bilgileri kodlamak için hipokampusu gerektirir.

Clive Wearing Vakası – Hippokampal vs. Kortikal Hasar

1985'ten bu yana Wearing için çok az şey değişti. Belirli bir olayı hatırlayamasa da hafızasının bazı yönleri korunmuştu. Normal, akıllı bir konuşmayı sürdürebiliyordu. Kısa süreli hafızasının bir kısmı korunmuştu ve bu bir konuyla birkaç saniye boyunca ilgilenebilmesine olanak sağlıyordu. Genel dünya bilgisi, kelime dağarcığı ve sosyal diyaloglara dair örtük bir anlayışı korunmaktaydı.

Wearing, aynı zamanda, notalardan karmaşık piyano parçaları çalabilen yetenekli bir müzisyen olarak hayatına devam etti. Belirli olayları hatırlayamasa da hayatıyla ilgili sınırlı sayıda genel gerçeği hatırlıyordu. Ona kalan birkaç hatıra arasında karısı Deborah'ın kimliği vardı. Odasına her gelişinde Deborah'yı sanki yıllardır görüşmemişler gibi sevinçle karşılıyordu

Demans

Yapılan çalışmalar Alzheimer hastalığı, Lewy cisimli demans, Huntington hastalığı ve Parkinson hastalığında çalışma belleğinde bozulmalar olduğunu göstermiştir. Bunu yanı sıra Anterior ve inferilateral temporal lob lezyonlarının hemen hemen hepsi anlamsal bellekte bozulmaya yol açar. Anlamsal belleği etkileyen en yaygın hastalık Alzheimer hastalığıdır. Hastalığın patolojisinin bu alanlarda ve frontal kortekste aktivasyonun azalmasına sebep olarak anlamsal belleğe zarar verdiği düşünülmektedir. Frontotemporal demansın temporal varyantında da anlamsal bellekte bozulma görülmektedir. Anlamsal belleğin hafif dereceli bozulmalarında belirli bir kategoriye ait belirli miktarda sözcük üretilebilir. Ancak ileri dereceli bozulmalarda birey iki yönlü bir bozulma gösterir bu da tarif edildiğinde bile objeyi adlandıramama ve adı söylendiğinde bile objenin özelliklerini tarif edememe şeklinde görülür.15 Frontal lob lezyon çalışmaları sonucunda sol prefrontal korteks lezyonunun anlamsal bellekteki bilgilerin kodlamasında bozulmaya sebep olduğu bulunmuştur.[40]

İşlemsel bellek anlamsal bellekteki bozulmalardan etkilenmez bu da bize bunların iki ayrı bellek sistemi içerisinde olduğunu gösteren en büyük ip ucudur. Amnezi durumunda açık bellekte bozulmaya rastlanmaz. Amnezisi olan birey, işlemsel bellek gerektiren görevlerde iyileşmeye devam eder ancak amneziden dolayı bu iyileşmenin nasıl gerçekleştiğine dair bilgiye sahip değildir.[39] Eğer birey yeni becerileri edinmekte zorlanıyorsa veya daha önce edindiği becerileri kaybettiyse o zaman işlemsel bellekte bir bozulmadan şüphelenilebilir.

Alzheimer hastalığında bazal ganglia ve beyincik ilk evrelerde Alzheimer patolojisinden etkilenmediği için bu hastalıkla örtük bellekte ilk başta bozulmalara rastlanmaz. Aynı zamanda, Korsakoff psikozunda, şizofrenide ve bilateral hippokampal lezyonlarda sağlam durumdadır. Aynı zamanda IQ'dan bağımsızdır, genelde zihinsel gerilik, otizm, öğrenme bozukluklarında da korunur.

Alzheimer ve Korsakoff hastalığı USB'yi etkileyen hastalıklardır. Alzheimer hastalığı hipokampüste başlayan nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalık erken, orta ve ileri olmak üzere üç evreden oluşmaktadır. Erken evrede kendini KSB bozulmaları olarak göstermeye başlar. Hastalar yeni edindikleri bilgileri ve yakın zamanda yaşananları hatırlamakta güçlük çeker. Erken evrede uzak geçmişi hatırlamakta hiçbir bozulma yoktur. Objelerin ve insanların isimlerini unutma, bulunduğu zamanı ve yeri unutma, bir objeyi

nereye koyduğunu hatırlayamama gibi bellek bozulmaları görülebilir. Daha sonra hastalık ilerledikçe bellekteki bozulmalar artmakta ve USB de etkilenmeye başlamaktadır. Hastalığın son evresinde işlevlerin hiçbirini tek başına yapamaz ve günlük yaşamında tamamen bağımlı hale gelir.

Korsakoff hastalığı uzun dönem alkol bağımlığıyla birlikte yetersiz belenmenin neden olduğu ve aynı anda hem ileriye dönük hem de geçmişe dönük amneziye sebep olan bir hastalıktır. Semptomlar yetersiz beslenmenin ve alkolün neden olduğu tiamin (B1 vitamini) eksikliği sebebiyle aniden ortaya çıkabilir. Korsakoff sendromunda, öğrenilen bir şeyin uzun süreli belleğe aktarılmasında sorun yaşanmaktadır. Bu hastalarda dorsomediyal talamik çekirdek ve mamiller cisimcik hasara uğramaktadır. Bu hastalar bir diziyi hatırlama konusunda da sorunlar yaşamaktadırlar.[64] Bu hastalarda bu bellek bozulmaları ile birlikte konfabülasyon da görülür ve bu nedenle bellek kaybını kabul etmek yerine geçmişe dönük olaylardan bahsederken uydurma hikayeler anlatırlar. Hastalığın ilerlemesi B1 alımıyla durdurulabilir ancak hastalık geri döndürülemez.

İşlemsel belleği etkileyen en yaygın hastalık Parkinson hastalığıdır. Parkinson hastalığı sonucunda basal gangliada azalan dopamin seviyesinin bildirimsel olmayan bellekte bozulmaya sebep olduğu ve bunun sonucunda her gün düzenli olarak yerine getirilen görevlere dair bilgilerde aksama yaşandığı bulunmuştur. Bu kişiler ışığı açma kapama gibi görevleri nasıl yapacaklarını bilemedikleri için gerçekleştirememeye başlamışlardır. Ek olarak, beyincik de motor öğrenmedeki rolü ile örtük belleğe katkı sağlar.[40] Bunun yanında majör depresyon da bazal gangliadaki bozuk işlev ile ilişkilendirildiği için depresyondaki bir bireyde de işlemsel bellekte bozulmalar görülebilir.[39] Depresyon bellekte bozulmalara yol açabilir. Yalnızca anlık bellek ve akılda tutmada bozulmalar gösteren bir birey bize majör depresyonu düşündürebilir.[65]

Bellek Değerlendirmesi ile İlgili Testler

Günümüzde sözel, işitsel, görsel bellek, otobiyografik vb. gibi farklı bellek sistemlerini ve işlevlerini ölçen birçok nöropsikolojik test vardır. (TABLO 1,2). Bellek test edileceği zaman kapsamlı bir bataryadan yararlanılmasında fayda vardır. Kapsamlı bir bellek testi kodlama, depolama ve geri çağırma işlemlerinin hepsini ölçebilmelidir. Bellekte bir bozulmadan şüphelenildiğinde bununla ilgili ayrıntılı bir şekilde bilgi edinilmelidir. Bu sayede bireyin hangi süreçlerde zayıf hangilerinde güçlü olduğu anlaşılıp buna göre bir yol izlenebilir. Bellek becerileri konusunda bireyin yakınlarından da bilgi almak önemlidir çünkü bellek sorunları yaşayan birey istemeden yanlış bilgi verebilir.[65]

"Wechsler Memory Scale", bellek yetilerini değerlendirmek için standardize bir testtir; zaman ve yer için oriyentasyon, hikâye hatırlama, sayı basamağı aralığı, görsel desenlerin hatırlanması ve bağıntılı sözel çiftlerin öğrenilmesini içerir. Bunun dışında WMS (Wechsler Memory Scale) Bataryası kapsamlı içeriğiyle yetişkinlerde bellek süreçlerini test etmek için kullanılabilecek bir bataryadır.

Sözel belleği değerlendirmek için kişiden, sayı basamaklarını (genellikle zekâ testleri içinde yer alır), belli harf ve heceleri veya anlamlı veya anlamsız sözcükleri aklında tutması istenir. Bağlantılı kelime çiftlerini (fonetik ve semantik) örneğin masa-kasa veya masa-sandalye şeklinde hatırlaması istenir. Sözel bellek için Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi, Seri Halinde Sayı Öğrenme, Üst Menzil

Testi, Öykü Hatırlama Testi örnek olarak verilebilir. Ek olarak Rey Auditory Verbal Learning Test" ve "California Verbal Learning Test", hem öğrenmeyi hem enterferansı hem de tanımayı test eder. Ayrıca daha zor testlerde cümle ve paragraf akılda tutması istenebilir.

Görsel belleği değerlendirmek için belli desen ve şekilleri akılda tutması ve tanıması istenir. Benton, Bender-Gestalt, Rey-Osterreith Karmaşık Şekil Testi standardize testlerdir. Görsel anımsama için Şekil Kopyalama Testi, resim hatırlama, yer hatırlama vardır.

Dokunsal testler başlıca Halstead-Reitan bataryasında yer alır.

İşitsel bellek ile ilgili olanlar belli sesler ve melodileri hatırlama şeklinde olabilir. Daha sonra genel bilgiyi ölçmek için Ünlü İnsanlar Testi, otobiyografik belleği test etmek için Otobiyografik Bellek Görüşmesi kullanılabilir.

Yapılan testler değerlendirilirken bazı kavramlar sıkça kullanılır. Bunlar arasında enterferans önemli yer tutar. **Enterferans**, öğrenilmiş bir materyalin bir başkası üzerindeki olumsuz etkisidir. Proaktif enterferans, eskiden öğrenilmiş olanın yeni öğrenilecek üzerindeki olumsuz etkisi, retroaktif enterferans ise yeni öğrenilenin eski öğrenilmiş üzerindeki olumsuz etkisidir. Sonralık (recency) ve öncelik (primacy) etkileri ise bir liste öğrenilirken ilk ve son gelenlerin daha iyi akılda kalmasını ifade eder. Başlıca gecikmiş-yanıt (delayed response) testleriyle değerlendirilir.[12]

Bellek durumu ile ilgili birçok bilgi ön görüşme esnasında ve hasta bilgilerini alırken elde edilebilir. Hastaya geçmişe yönelik sorulan sorular belleğe dair en büyük durum bilgisini bize verebilir.

Tablo 1. Bellek Testleri

Bellek		
Bellek Bataryaları	**İkili Bellek Testleri**	**Bellek Sorgulaması**
Wechsler Bellek Skalası-R)WMS-R Wechsler Memory Scale Revised)	Russell'ın Wechsler Bellek Skalası Versiyonu (RWMS)	Bellek Fonksiyonu Anketi (Memory Functioning Questionnaire)
Randt Bellek Testi	Tanıma Belleği Testi (RMT - Recognition Memory Test)	Bellek Deneyimleri Envanteri (IME - Inventory of Memory Experiences)
Bellek Değerlendirme Skalaları (MAS - Memeory Assessment Scales)	Üç Kelime - Üç Şekil Testi	Subjektif Bellek Anketleri SMQ - Subjective Memory Questionnaire)
Guild Bellek Testi		Bellek Değerlendirme Klinik Kendi Değerlendirme (MAC-s Memory Assessment Clinics Self Rating Scale)
Denman Nöropsikoloji Bellek Skalası		Bellek Anketi (Memory Questionnaire)

Tablo 1. Bellek Testleri (devamı)

Bellek Bataryaları	İkili Bellek Testleri	Bellek Sorgulaması
Bellek		
Rivermead Davranışsal Bellek Testi (RBMT - Rivermead Behavioral Memory Test)		Günlük Bellek Anketi (EMQ - Everyday Memory Questionnaire)
Öğrenme ve Bellek Bataryası (LAMB - Learning and Memory Battery)		Bellek Semptom Testi (Memory Symptom Test)

Bu bilgilerin doğruluğu kanıtlanamasa da tutarsızlıklar ya da belirsizlikler genellikle uzak episodik bellek ve geri çağırmada bozulmaları işaret edebilir.

Eğer bir birey bir gecikme alıştırmasında düşük başlayan ancak gittikçe iyileşen bir performans gösteriyorsa eğer bu bize bozulmanın bellekte değil ancak bilgi işlemde olduğunu söyler. Anlık bellek ve akılda tutmada bozulmalar birçok farklı nörolojik durumu işaret edebilir ve genel olarak bu durumların erken semptomları olarak değerlendirilirler. Birey normal kabul edilen limitin altında bir hatırlama gösterdiğinde bunun geri çağırmadaki mi yoksa öğrenmedeki mi bir bozukluktan kaynaklandığını anlamak zordur. Bu durumda basit hatırlama yerine öğrenmeyi ölçen yöntemler kullanılırsa bu bize bir ipucu verebilir. Akılda tutma değerlendirmesindeki performans düşüşünün yapısal bir hasara mı bağlı olduğunu yoksa frontal lob ya da diğer subkortikal alanlardaki yapısal hasarlardan dolayı hatırlamadaki bir bozulmadan mı kaynaklandığını anlamak önemlidir. Frontal lob hasarından kaynaklanan hatırlamada bir bozulma olduğunda bireyler belirli bir adet limitin üstündeki miktardaki bilgiyi kaydedemezler veya uyaranı kaydedip ancak ani bir talep karşısında hatırlayamazlar. [65-70]

Tablo 2. Bellek İşlevleri Testleri

Bellek İşlevleri										
Harfler ve Sayılar	**Kelimeler**	**Cümle Hatırlama**	**Öykü Hatırlama**	**İşitsel Bellek**	**Görsel Tanıma**	**Görsel Hatırlama**	**Görsel Öğrenme**	**Taktil Bellek**	**Genel Olaylar ve Ünlü İnsanlar**	**Otobiyografik Bellek**
Sözel Bellek						**Görsel Bellek**			**Uzak Bellek**	
Brown-Peterson Tekniği	Kısa Kelime Öürenme Testleri	Çalışan Bellek Dizini	Mantıksal Bellek	Seashore Tonal Bellek Testi	Sürekli Tanıma Bellek Testi	Görsel Çift Bağlantılar	Biber Şekil Öğrenme Testi	Taktil Performans Testi	Ünlü İnsan Testleri	
Heb'in Tekrarlayan Sayıları	İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT)		Babcock Öykü Hatırlama Testi	Rey Auditory Verbal Learning Test	Sürekli Görsel Bellek testi	Dizayn Belleği Testi	7/24 ve 7/24 Uzaysal Hatırlama Testi	Taktil Patern Tanıma	Uzak Bellek Bataryası	
Telefon Testi	California Sözel Öğrenme Testi (CVLT)		California Konuşma Bellek Testi		Tekrarlayan Şekiller Testi	Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi	Görsel Uzaysal Öğrenme Testi		Başkanlar Testi	
Seri Halinde Sayı Öğrenme	Hopkins Sözel Öğrenme Testi		Randt Belek Testi		Şekilsel Bellek	Benton Görsel Akılda Tutma Testi (BVRT)	Form Sekans Öğrenmesi			
	Buschke Seçici Hatırlama Testi		Kovboy Öyküsü		Görsel Akılda Tutma Testi	Dizayn Belleği Testi	Saklı Objeler			
	Rivermead Davranışsal Bellek Testi				Obje ve Resim Bellek Dizini		Corsi'nin Blokları: Supraspan Teknikleri			
	Bağlantılı Öğrenme ve Sözel Çift Bağlantılar									
	Genişletilmiş Çift Bağlantılı Testi									
	Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi									

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Fuster J. Cognitive functions of the frontal lobes. In: Miller BL, Cummings JL, eds. *The Human Frontal Lobes: Functions and Disorders*. Guilford Press; 1999:187-195.
2. Kopelman MD. Amnesia. *Br J Psychiatry*. 1987;150:428-442. **[Crossref]**
3. Njiokiktjien C. *Paediatric Behavioural Neurology*. Vol 1. Amsterdam: Suyi Publications; 1988.
4. Vygotsky L. *Mind in Society: The Development of Higher Psychological Processes*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1978.
5. Ceci S, Leichtman M. "I know that you know that I know that you broke the toy": A brief report of recursive awareness among 3-year-olds. In: Ceci S, Leichtman M, Putnick M, eds. *Cognitive and Social Factors in Early Deception*. Lawrence Erlbaum Associates, Inc.; 1992:1-9.
6. Kandel E, Squire L. Neuroscience: Breaking down scientific barriers to the study of brain and mind. *Science*.2000;290(5494):1113-1120. **[Crossref]**
7. Lezak M. *Neuropsychological Assessment*. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; 1983.
8. Gathercole SE. Cognitive approaches to the development of short-term memory. *Trends Cogn Sci*. 1999;3:410-419. **[Crossref]**
9. Baddeley A. Working memory and language processing. In: Englund Dimitrova B, Hyltenstam K, eds. *Language Processing and Simultaneous Interpreting: Interdisciplinary Perspectives*. Amsterdam: Benjamins; 2000:1-16. **[Crossref]**
10. Izquierdo I, Medina JH, Vianna MRM, Izquierdo LA, Barros DM. Separate mechanisms for short- and long-term memory. *Behav Brain Res*. 1999;103(1):1-11. **[Crossref]**
11. Maurer RG. Disorders of memory and learning. In: Segalowitz SJ, Rapin I, eds. *Handbook of Neuropsychology*. Vol 7. Amsterdam: Elsevier; 1992:241-261.
12. Goldman-Rakic P. Chapter 16: Cellular and circuit basis of working memory in prefrontal cortex of nonhuman primates. *Prog Brain Res*. 1991;85:325-336. **[Crossref]**
13. Dudai Y. The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu Rev Psychol*. 2004;55(1):51-86. **[Crossref]**
14. Markowitsch HJ. Cognitive neuroscience of memory. *Neurocase*. 1998;4:429-435. **[Crossref]**
15. Tulving E. Origin of autonoesis in episodic memory. In: Roediger HL, Nairne JS, Neath I, Surprenant AM, eds. *The Nature of Remembering: Essays in Honor of Robert G. Crowder*. 2001:17-34. **[Crossref]**
16. Rugg M, Curran T. Event-related potentials and recognition memory. *Trends Cogn Sci*. 2007;11(6):251-257. **[Crossref]**
17. Rugg M, Yonelinas A. Human recognition memory: a cognitive neuroscience perspective. *Trends Cogn Sci*.2003;7(7):313-319. **[Crossref]**
18. Brand M, Markowitsch H. The principle of bottleneck structures. In: Bäuml K-H, Mecklinger A, Zimmer HD, eds. *Principles of Learning and Memory*. Springer; 2003:171-184. **[Crossref]**
19. Baddeley A, Hitch G. Working memory. In: Bower GH, ed. *The Psychology of Learning and Motivation*. Vol 8. Academic Press; 1974:47-89. **[Crossref]**
20. Allport DA, Antonis B, Reynolds P. On the division of attention: a disproof of the single channel hypothesis. *Q J Exp Psychol*. 1972;24(2):225-235. **[Crossref]**
21. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*. 2000;4(11):417-423. **[Crossref]**
22. McCarthy G. Functional neuroimaging of memory. *Neuroscientist*. 1995;1:155-163. **[Crossref]**
23. Tulving E. Episodic and semantic memory. In: Tulving E, Donaldson W, eds. *Organization of Memory*. New York: Academic Press; 1972:381-403.
24. Schacter DL, Tulving E. What are the memory systems of 1994? In: Schacter DL, Tulving E, eds. *Memory Systems* 1994. 1994:1-38. **[Crossref]**
25. Winograd T. Frame representations and the declarative/procedural controversy. In: Bobrow DG, Collins A, eds. *Representation and Understanding*. 1975:185-210. **[Crossref]**
26. Graf P, Schacter DL. Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 1985;11(3):501-518. **[Crossref]**
27. Eichenbaum H. The hippocampus and mechanisms of declarative memory. *Behav Brain Res*. 1999;103(1):123-133. **[Crossref]**
28. Fogel BS, Schiffer RB, Rao SM. Synopsis of Neuropsychiatry. Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
29. Friedman W. Development of time concepts in children. In: Reese H, Lipsitt L, eds. *Advances in Child Development and Behavior*. Vol 12. JAI; 1978:267-298. **[Crossref]**
30. Kopelman M, Kapur N. The loss of episodic memories in retrograde amnesia: single-case and group studies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001;356(1413):1409-1421. **[Crossref]**
31. Tulving E. Episodic memory: From mind to brain. *Annu Rev Psychol*. 2002;53(1):1-25. **[Crossref]**
32. Suddendorf T, Busby J. Mental time travel in animals? *Trends Cogn Sci*. 2003;7(9):391-396. **[Crossref]**
33. Clayton N, Bussey T, Dickinson A. Can animals recall the past and plan for the future? *Nat Rev Neurosci*.2003;4(8):685-691. **[Crossref]**
34. Dolan RJ, Lane R, Chua P, Fletcher PC. Dissociable temporal lobe activations during emotional episodic memory retrieval. *Neuroimage*. 2000;11(3):203-209. **[Crossref]**
35. Tulving E. Memory and consciousness. *Can Psychol Psychol Can*. 1985;26(1):1-12. **[Crossref]**
36. Larsen S, Thompson C, Hanse T. Time in autobiographical memory. In: Rubin D, ed. *Remembering Our Past: Studies in Autobiographical Memory*. Cambridge University Press; 1999:129-156. **[Crossref]**
37. Conway MA, Pleydell-Pearce CW. The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychol Rev*. 2000;107(2):261-288. https://doi.org/10.1037/0033-295X.107.2.261
38. LePort AK, Mattfeld AT, Dickinson-Anson H, et al. Behavioral and neuroanatomical investigation of Highly Superior Autobiographical Memory (HSAM). *Neurobiol Learn Mem*. 2012;98(1):78-92. **[Crossref]**
39. Budson AE. Understanding memory dysfunction. *Neurologist*. 2009;15(2):71-79. **[Crossref]**
40. Whishaw IQ, Kolb B. *Fundamentals of Human Neuropsychology*. Worth Publishers; 2015.
41. Cermak LS, O'Connor M. The anterograde and retrograde retrieval ability of a patient with amnesia due to encephalitis. *Neuropsychologia*. 1983;21(3):213-234. **[Crossref]**
42. Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press; 2012.
43. Kopelman M, Wilson B, Baddeley A. The autobiographical memory interview: A new assessment of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1989;11(5):724-744. **[Crossref]**
44. Nadel L, Moscovitch M. The hippocampal complex and long-term memory revisited. *Trends Cogn Sci*. 2001;5(6):228-230. **[Crossref]**
45. Schacter DL, Kaszniak AW, Kihlstrom JF, Valdiserri M. The relation between source memory and aging. *Psychol Aging*. 1991;6(4):559-568.

[Crossref]
46. Loftus EF. Lost in the mall: Misrepresentations and misunderstandings. *Ethics Behav.* 1999;9(1):51-60. [Crossref]
47. Bird CM, Burgess N. Spatial memory: Assessment in animals. In: Binder MD, Hirokawa N, Windhorst U, eds. *Encyclopedia of Neuroscience*. Springer; 2009:187-194. [Crossref]
48. Healy SD, Jozet-Alves C. Spatial memory. In: Breed MD, Moore J, eds. *Encyclopedia of Animal Behavior*. Elsevier; 2010:304-307. [Crossref]
49. Jeffery KJ. Spatial memory. In: Eichenbaum H, ed. *Learning and Memory: A Comprehensive Reference*. 2nd ed. Vol 3. Academic Press; 2017:209-231. [Crossref]
50. Postma A, Kessels RP, van Asselen M. How the brain remembers and forgets where things are: The neurocognition of object-location memory. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(8):1339-1345. [Crossref]
51. Cahill L, McGaugh JL. Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends Neurosci.*1998;21(7):294-299. [Crossref]
52. Brand M, Markowitsch H. The principle of bottleneck structures. In: Kluwe R, Lüer G, Rösler F, eds. *Principles of Learning and Memory*. Birkhäuser; 2003. [Crossref]
53. Knowlton BJ, Mangels JA, Squire LR. A basal ganglia learning/memory system in humans. *Science.* 1996;273:1399-1402. [Crossref]
54. Thompson RF, Kim JJ. Memory systems in the brain and localization of a memory. *Proc Natl Acad Sci USA.*1996;93(24):13438-13444. [Crossref]
55. Kopelman MD. Varieties of false memory. *Cogn Neuropsychol.* 1999;16(3-5):197-214. [Crossref]
56. Zola-Morgan S. Amnesia: Neuroanatomical and clinical aspects. In: Feinberg TE, Farah MJ, eds. *Behavioral Neurology and Neuropsychology.* McGraw-Hill; 1997:447-463.
57. Kandel ER, Squire LR. Neuroscience: Breaking down scientific barriers to the study of brain and mind. *Science.*2000;290(5494):1113-1120. [Crossref]
58. Wixted JT. On common ground: Jost's (1897) law of forgetting and Ribot's (1881) law of retrograde amnesia. *Psychol Rev.* 2004;111(4):864-879. [Crossref]
59. Graham KS, Kropelnicki A, Goldman WP, Hodges JR. Two further investigations of autobiographical memory in semantic dementia. *Cortex.* 2003;39(4-5):729-750. [Crossref]
60. Squire LR. Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans: Correction. *Psychol Rev.* 1992;99(3):582. [Crossref]
61. Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science.* 1991;253(5026):1380-1386. [Crossref]
62. Gaffan D, Gaffan E. Amnesia in man following transection of the fornix. *Brain.* 1991;114(6):2611-2618. [Crossref]
63. Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE, et al. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science.* 1997;277(5324):376-380. [Crossref]
64. Milner B, Squire LR, Kandel ER. Cognitive neuroscience 1998: 20:445-468. [Crossref]
65. Kumral E. *Klinik Nöropsikoloji ve Nöropsikiyatrik Hastalıklar.* 2nd ed. Güneş Tıp Kitabevleri; 2018.
66. Spreen O, Strauss E. *A Compendium of Neuropsychological Tests.* Oxford University Press; 1991.
67. Öner N. *Türkiyeöe Kullanılan Psikolojik Testler.* Boğaziçi Üniversitesi Matbaası; 1996.
68. Öktem Ö. Nöropsikolojik testler ve nöropsikolojik değerlendirme. *Türk Psikoloji Dergisi.* 1994;9(33):33-44.
69. Lezak MD. *Neuropsychological Assessment.* Oxford University Press; 1995.
70. Sperling G. The information available in brief visual presentations. *Psychol Monogr.* 1960;74(11):1-29. [Crossref]

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 8.2
YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER VE BOZUKLUKLAR

Meliha Beste UYSAL
Barış KORKMAZ

DOI: 10.5152/83082

Yürütücü İşlevler ve Bozuklukları

Executive Functions and Dysexecutive Syndromes

BÖLÜM HAKKINDA

Yürütücü işlevler problem çözme, organizasyon ve planlama, karar verme, soyutlama gibi farklı üst düzey bilişsel aktiviteleri içeren bir bilişsel işlev grubudur. Beynin özellikle frontal lobları ve özellikle de dorsolateral prefrontal korteks bu işlevlerin gerçekleştirilmesi ile yakından alakalıdır. Akademik ve profesyonel hayat başarısı ve günlük hayat işlevselliği ile oldukça ilişkili olan bu işlevler nörolojik ya da psikiyatrik bir problem ile beraber bozukluk gösterebilirler. Neyse ki yürütücü işlevlerin nesnel değerlendirmesi nöropsikolojik testler ile mümkündür. Böylelikle bu işlevlerin bozulmasına sebebiyet veren tanının konulması ve uygun tedavi seçeneklerinin hastaya sunulması mümkün olur.

Anahtar kelimeler: Yürütücü İşlevler, bilişsel işlevler, nöropsikolojik değerlendirme, nöropsikoloji, nöroloji

ABOUT the CHAPTER

Executive functions are a group of cognitive functions that include different high-level cognitive activities such as problem solving, organization and planning, decision making, and abstraction. The frontal lobes of the brain and especially the dorsolateral prefrontal cortex is closely related to the healthy functioning of these abilities. Executive functions, which are highly related to academic and professional life success and daily life functionality, may be impaired due to a neurological or psychiatric problem. Fortunately, objective evaluation of executive functions is possible with neuropsychological tests. In this way, it is possible to diagnose what causes these functions to deteriorate and to offer appropriate treatment options to the patient.

Keywords: Executive functions, cognitive functions, neuropsychological assessment, neuropsychology, neurology

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ T.C. CERRAHPAŞA 1453

Yürütücü işlevler problem çözme, bilginin organizasyonu, planlama ve karar verme gibi üst seviye bilişsel aktivitelerdir. Önceden belirlenmiş bir yanıtın bilişsel repertuarda olmadığı durumlarda gerek duyulan bilişsel kontrolü sağlarlar ve özellikle organizma yeni bir görevle karşılaştığında ve eski bilişsel verilerin yeniden düzenlenmesi gerektiğinde ön plana çıkarlar. Yürütücü işlevler gelecek için planlama yaparken, yeni bir duruma tepki verirken, bir aktiviteden diğerine gönüllü bir geçiş yaparken ve cezbedicilere direnirken etkili olur. Temelde diğer bilişsel süreçlerin kontrol ve organizasyonudur. Yani, bu işlevlerimiz sayesinde stereotipik davranışların ve rutinin esiri olmayız, esnek davranabilir ve kendimizi çevredeki durum değişikliklerine adapte edebiliriz. Yürütücü işlevler çok heterojen bir gruptur.[1] (Tablo 1) Bu işlevlerin etkilenmesi ile bilişsel, sosyal ve duygusal açıdan pek çok farklı alanda geniş bir yelpazede problemler görülebilir.[2] Yürütücü işlev bozulmalarından ortaya çıkan geniş yelpazede görülen semptom grubuna "diseksekütif sendrom / dysexecutive syndrome" ismi verilmiştir.[3] Yürütücü işlev bozukluğu olan hastalar eylemleri bir amacı başaracak şekilde organize edemezler, bilişsel esneklikleri kaybolmuştur ve persevere davranışları görülür. Çalışma belleği bozulur. An içinde bilgiler değerlendirilip depolanamaz, seçici dikkat bozulur. Dürtüsellik ve uzun süre hedefleri takip edememe, bilinen en yaygın zorluklar arasındadır.

Yürütücü İşlevler ve Beyin

Beyine baktığımızda yürütücü işlevlerin frontal loblar ve özellikle de dorsolateral prefrontal korteks ile ilişkili olduğunu görmekteyiz. Prefrontal korteks, eylem planlama, organizasyon ve izleme, prematüre veya gecikmiş yanıtların inhibisyonu için beynin yürüt-

Meliha Beste Uysal[1]
Barış Korkmaz[2]

[1]Groningen Üniversitesi, Davranış ve Sosyal Bilimler Fakültesi, Klinik Nöropsikoloji Bölümü, Groningen, Hollanda
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: noropskbesteuysal@gmail.com
bkorkmaz@istanbul.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Uysal MB, Korkmaz B. Yürütücü işlevler ve bozuklukları. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. Nöroloji *Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 93-97. Cilt I

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

me merkezidir. Prefrontal korteksin temel işlevi, içselleştirilmiş (sembolik) ipuçlarıyla davranışın düzenlenmesidir. Bu işlevin temeli, bir organizmanın bilgiye erişme, bilgiyi aklında tutma ve daha sonra bu bilgiyi harici ipuçlarının yokluğunda cevapları belirlemek için kullanma yeteneğidir (çalışma belleği/working memory).[4]

Tablo 1. Yürütücü işlevler
İnhibisyon, çeldiriciler ile baş etme, self-kontrol, yanıtları engelleme (Stroop efekti)
Mental esneklik, set değiştirme becerisi
Çalışma belleği
Dikkatin yöneltilmesi, sürdürülmesi ve odağın değiştirilmesi
Planlama, zamanlama, organizasyon ve ileriye dönük (prospektif) bellek
Sıralama becerileri
Problem çözme, akıl yürütme becerileri
Karar verme, seçim yapma, önemli olanı önemsizden ayırma becerisi
Hedef belirleme, karmaşık hedefe yönelik eylemler gerçekleştirme
Çoklu görev gerçekleştirebilme
Kavramsallaştırma, genelleme, soyut düşünme becerisi
Sözel akıcılık
Çevresel bağımsızlık, davranışın çevre tarafından değil içsel yönetilmesi
Eylemin başlatılması ve sürdürülmesi, izlenmesi, karşılıklı programların yürütülmesi
Eylemin gerektiğinde durdurulabilmesi (yap-yapma performansı)
Taklit ve ütilizasyon (kullanma) becerileri
Arızaları izleme, çelişkiyi saptama, tahmin etme, tespit etme, analiz etme, hataları düzeltme becerileri

Posterior kortikal bölgelerle yoğun bağlantıların yanı sıra prefrontal korteks neredeyse tüm büyük duyusal ve motor kortikal sistemler ile ilişki halindedir. Aynı zamanda bazal ganglia gibi subkortikal yapılar ile de sıkı bağları mevcuttur. Frontal lobların diğer kortikal bölgelerin çoğundan ve birçok subkortikal sistemden (bazal ganglionlar, limbik sistem ve beyincik gibi) bilgi aldığını ve bu bölgelere bilgi gönderdiğini hatırlamalıyız. Böylece de frontal loblar dışındaki bölgelere verilen hasarın bazen yürütücü işlev bozukluğuna yol açabileceğini, ancak en sık frontal hasarın bununla ilişkili olduğunu görüyoruz.[2] Frontal lob bozulmalarını en çok gördüğümüz hastalıklar arasında frontotemporal demans, majör depresyon, epilepsi, kafa travmaları, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, nörogelişimsel bozukluklar ve tümörler vardır (Tablo 2).

Tablo 2. Yürütücü İşlev Bozukluklarının Görüldüğü Hastalıklar
Frontotemporal Demans
Majör Depresyon
Epilepsi
Kafa Travmaları
Parkinson ve Huntington Hastalıkları
Negatif Semptomların Baskın Görüldüğü Şizofreni
Serebrovasküler Hastalıklar, Fokal Lezyonlar, Anterior Komisür Anevrizması, Subkortikal İnmeler

Tablo 2. Yürütücü İşlev Bozukluklarının Görüldüğü Hastalıklar (devamı)
Nörogelişimsel Bozukluklar (Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Otizm)
Tümörler
Enfeksiyonlar
Lobotomi, Lökotomi
Hidrosefali
Anoksik Ensefalopati, Toksik, Alkolik Ensefalopatiler
Demyelinizan Hastalıklar: MS, MLD

Yürütücü İşlevlerin Değerlendirilmesi

Nöropsikolojik testler ve beyin görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile yürütücü işlevlerin nesnel değerlendirmesi mümkün hale gelmiştir. Yürütücü işlevleri değerlendiren tüm nöropsikolojik testlerin ortak özelliği uyaran ve tepki arasındaki iyi öğrenilmiş doğrudan ilişkiye değil bunun ötesindeki yeni kurallara uyum ve esneklik gerektiren ve bazı uyaranlara da tepki vermemeyi gerektiren süreçlere odaklanmalarıdır. Bu testlerde istenmeyen uyaranı bastırabilme (inhibisyon), bilgiyi manipüle edebilme (çalışma belleği), alternatif kural ve durumlara geçiş yapabilme (mental esneklik), kendi kendine süreci başlatabilme, yeni stratejiler geliştirebilme gibi birçok bilişsel süreç aynı anda ölçülür.

Yürütücü işlevleri ölçmek için kullanılan nöropsikolojik testlerin başlıcaları;

- Londra Kulesi Testi:[5] Planlama ve problem çözme becerilerine duyarlı bir test olan Londra Kulesi Testi'nde kişiye farklı uzunluklarda 3 çubuktan oluşan tahta bir düzenek verilir. En uzun çubuğa 3, ortancaya 2 ve en kısaya da 1 tane boncuk takılabilmektedir. Testte kişinin görevi kule tahtasındaki şeklin aynısını minimum hamle yaparak kendi tahtası üzerinde oluşturmaktır.
- Luria Ardışık Çizimler Testi:[6] Bu testte kişinin var olan bir örüntüyü kaldığı yerden çizerek devam ettirmesi beklenir. Böylelikle kişinin kurulumu devam ettirme ve set değiştirme becerilerine bakılır.
- Sayı Menzili:[7] Bu testte kişiden söylenen sayıları ilk önce düz, sonrasında da ters sıra ile tekrarlaması istenir. Düzden söyleme becerisi basit dikkati, tersten söyleme ise çalışma belleğini ölçer.
- Gecikmiş Yanıt Testi (Delayed Response):[8] Kişinin halihazırda çevrede mevcut olan bilgilerden ziyade depolanmış iç temsiller temelinde yanıt verdiği bir çalışma belleği testidir.
- Wisconsin Kart Eşleme Testi:[9] Bu testte hastaların kural değiştiğinde geribildirimlerden faydalanarak buna uyum sağlamaları ve yeni kurala uygun davranış sergilemeleri beklenir. Problem çözme, mental esneklik, geriye bildirimlerden yararlanma, kategori oluşturma, kategoriyi sürdürme ve gerektiğinde değiştirebilme, kavramsallaştırma şeklindeki yönetici işlevleri değerlendirir.
- Stroop Test:[10] Bu testte kişi doğru bir şekilde önce renkli yazılmış kelimeleri okumalı, ardından da bu renkli kelimelerin yazıldığı rengi söylemelidir. Kişinin hem görevi tamamlama süresi hem de yaptığı hatalar dikkate alınır. Çeldiriciler ile baş etme ve istenmeyen cevabı bastırma gibi karmaşık dikkat unsurlarını değerlendirir.

- Yap/yapma görevleri:[11] Özellikle inhibisyon becerisini değerlendiren bu görevlerde kişiden sunulan uyaranlardan bazılarına tepki vermesi, bazılarına da tepki vermemesi beklenir.
- İz Sürme Testi:[12] Test iki bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde kişi sayfa üzerindeki sayıları sırası ile kalem ile birleştirmelidir. İkinci bölümde ise yine sayfa üzerinde sayı ve harfleri sırasına göre ve bir harf bir sayı olacak şekilde birleştirmelidir. Bu testte hem kişinin görevi tamamlama süresi hem de yaptığı hatalar dikkate alınır. Görsel tarama, kuralı sürdürme ve set değiştirebilme gibi becerileri değerlendirir.
- Saat çizimi:[13] Bu testte kişiden üzerinde yalnızca bir yuvarlak bulunan sayfada önce bir saatin rakamlarını yerleştirmesi ve ardından da belli bir saati akrep ve yelkovan ile doğru şekilde göstermesi beklenmektedir. Saatin rakamlarını yerleştirmek planlama becerisini, saati doğru göstermek ise kavramsallaştırma/soyutlama becerilerini gösterir.
- Benzerlikler:[14] Soyutlama becerilerini ölçen bu testte kişiye iki tane sözcük söylenilerek bunların ortak yönü, benzerliği sorulur.
- Atasözü yorumlama:[14] Yine soyutlama becerisi ile ilişkilendirilen bu testte kişiye atasözleri söylenir ve kişiden atasözlerini doğru bir şekilde açıklaması beklenir.
- Frontal Davranış Envanteri:[15] Özellikle frontal lob demanslı hastaların davranış ve kişilik sorunlarını tespit etmek için kullanılan bir envanterdir, hasta yakınına uygulanır.

Yürütücü İşlev Bozulmalarının Sınıflandırılması

Dorsolateral prefrontal lob hasarında bozulan işlevler 3 ayrı grup halinde sınıflandırılmıştır:[16]

1. Eylemlerin başlatılması, sürdürülmesi ve durdurulmasındaki bozukluklar (eylem kontrolü)
2. Soyut ve kavramsal düşünmede bozulmalar
3. Bir amaca yönelik davranışı organize etme yeteneğindeki bozulmalar

Eylem Kontrolü Bozuklukları

Eylem kontrolü bozukluğu ilk olarak hastaların eylemleri başlatmalarını zorlaştırabilir. Bir konuşma esnasında sohbet başlatmakta zorlanmak ya da bir işin başına oturmakta zorlanmak buna örnek verilebilir. Kişi çevresindeki dünya ile ilgisiz ve çevresel uyaranlara kayıtsız gözükür ve bu duyarsızlığın farkında bile olmayabilir. İkinci olarak eylemi bitirmekte, durdurmakta da zorluk çekiyor olabilirler. Bu durum genelde persevere yanıt olarak adlandırılır. Perseverasyon prefrontal lob lezyonlarında başlıca motor belirtidir.[17] Bir önceki durumda doğan davranışlar söndürülemez, değişen duruma uygun yeni yanıt geliştirilemez. İnhibisyon yapamazlar yani gereksiz olan, amaca uygun olmayan cezbedici uyaranlara tepki vermeyi önleyemezler. Üçüncü bir eylem kontrolü bozulması da duruma ve çevresel koşullara uygun olmayan şekilde davranmaktır. Yürütücü işlevlerin bozulmasının sonucu olarak hastalar tarafından uygunsuz davranışların sergilenmesi çok nadir değildir. Dürtüsel davranışlar daha geniş bir sosyal çevre dikkate alınmadan ve değerlendirilmeden anlık durumun etkisi ile ortaya çıkmaktadır. Spontan taklit ve nesneleri duruma ve ortama uygun kullanma yetilerinin de bozulduğu görülebilmektedir. Bazen böyle davranışlar çevreden "çocukça" olarak adlandırılır. Genç yetişkinliğe kadar dürtüsel veya mantıksız davranışların daha sık gözlenmesi tesadüfi değil, frontal lobların beyinde en son gelişmeyi tamamlayan kortikal bölge olmasından kaynaklıdır.

Frontal lob, her şeyi denetleyen bir dikkat sistemi olduğundan, bu sistem bozulunca uyaran-yanıt ilişkisi otomatikleşir. Lhermitte, bu bağlamda ütilizasyon davranışını tanımlamıştır.[18] Buna göre hastanın davranışı o anda fiziksel çevrede var olan nesnelerle tesadüfi olarak belirlenir. Objeyle yapılan davranış uygundur, ancak yapıldığı bağlam ve ortam bozuktur. Örneğin odanın içinde şemsiyeyi açar veya doktorun muayene odasına girdiğinde tansiyon aletini görünce doktorun tansiyonunu ölçmeye kalkar. Hasta müze kelimesini duyar duymaz, odadaki eşyaları bir müzedeymiş gibi incelemeye başlayabilir. Diğer bir davranış tipi ise ekopraksidir. Hastalar hekimin jestlerini ve hareketlerini otomatik olarak aynen taklit ederler. Yapmamaları istendiği halde bu davranışı sürdürürler. Lhermitte, bu davranışlar bütününü çevresel bağımlılık sendromu olarak tanımlamış ve frontal lobu, otonomimizi sağlayan bir yapı olarak değerlendirmiştir. Prefrontal lob patolojisi olanlarda davranış çevresel olarak belirlenir; davranışı yönlendirecek içsel planlar yapılamaz.[19]

Klasik bir nöropsikolojik bataryadaki birçok testte perseverasyon ve eylem kontrolü ölçülebilir ve gözlemlenebilir. Bu alanda yaygın kullanılan nöropsikolojik testler Wisconsin Kart Eşleme Testi Stroop Test, Yap/yapma görevleri ve İz Sürme Testi olarak sıralanabilir.

Soyut ve Kavramsal Düşünmede Bozukluklar

Daha katı, esnek olamayan düşünme tarzı ve davranışlar, geribildirimden faydalanamama, soyut ve kavramsal düşünememe frontal lob hasarından sonra sıkça görülen bozulmalardandır. Soyutlama sorunu görülür, bu hastalar sıkça somut düşünürler. Eski strateji artık günlük hayatta işe yaramaz olduğunda onu değiştirebilmek, yeni durum ve çevreye uyum sağlamak ve esnek düşünebilme becerisi mental esneklik olarak tanımlanır. Frontal lob hastalarında bu mental esnekliğin bozulduğu gözlenir.

Mental esnekliği ölçmek konusunda başarılı testlerden birisi Wisconsin Kart Eşleştirme Testi'dir.

Saat çizimi, benzerlikler ve atasözü yorumlama gibi testler ise soyutlama ve kavramsallaştırma becerilerini ölçmede yaygın olarak kullanılır.

Amaca Yönelik Davranışta Bozukluklar

Yürütücü işlevler bozulduğunda hasta planlama, ileriye dönük bellek, kendini izleme ve değerlendirme, organizasyon gibi işlevlerde sorunlar yaşar. Dolayısıyla bir hedef belirleyip bu hedefe ulaşmak için strateji geliştirmek onlar için zordur. Zamansal bir sıralama yapma becerisi planlı etkinlikler için zorunludur ve frontal lob hastalarında bu becerinin bozulduğu gözlenmektedir. Hatalarından öğrenmeme, plan yapamama ve amaç oluşturamama görülür. Amaca yönelik davranış olmaz ve amaca uygun davranışlar lehine, baskın eylem eğilimlerini bastıramazlar. Londra kulesi testi bu beceriyi ölçmek için yaygın olarak kullanılır. Özellikle dorsolateral prefrontal korteks hasarı görülen hastalar bu testte genelde başarısız olurlar.

Sıralı aktiviteleri planlama becerisinin yanı sıra kendi kendini izleme (self-monitoring) becerisi de yürütücü işlev bozulmalarında zarar görür. Kendi kendini izlemeden kasıt kişinin görev üzerindeki

kendi gidişatını değerlendirebilme becerisidir. Frontal hasarlı hastalar süregelen görevlerde kendi performanslarını, nasıl ilerlediklerini, hangi aşamada olduklarını sağlıklı değerlendiremezler. Bu da hedef odaklı davranışların bozulmasına sebep olur.

Planlama, organizasyon, strateji geliştirme, karar verme, kendi kendini izleme, sıralı aktiviteleri planlama gibi yetileri ölçmek için şu testler kullanılabilir; Saat Çizimi, Wisconsin Kart Eşleme Testi, İz Sürme Testi, Londra Kulesi Testi, Luria Ardışık Çizimler Testi.

Çalışma Belleği

Çalışma belleği gelecek olayları temsil etmeyi, anlamlandırmayı ve olası sonuçları sağlamak üzere eylemleri organize etmeyi içerir. Bir bilgiyi akılda tutmak yani bilgiyi aynı anda kontrol ve manipüle etme becerisi gerektiren bir durum varsa bu görev çalışma belleğinin işlevidir. Çalışma belleği işlevleri beyinde prefrontal korteks tarafından yönetilir. Daha iyi çalışan bir çalışma belleği, daha iyi kavrama, akıl yürütme ve zekâ becerileri ile ilişkili olduğundan, bozukluğunda da bu yetiler olumsuz anlamda etkilenir.[20]

Çalışma belleğinin kapasitesini ölçmek için en sık kullanılan nöropsikolojik test sayı menzilidir, bunun yanı sıra çalışma belleğini değerlendirmek için gecikmiş yanıt (delayed response) testi de kullanılabilir.

Kişilik ve Davranış Değişiklikleri

Frontal lob hasarı ile ilgili en meşhur ve öğretici vaka şüphesiz ki Phineas Gage'in öyküsüdür. Bir demiryolu işçisi olan Gage'in çalışması esnasında bir patlama sonucu demir bir çubuk kafasına saplanır ve sol frontal lobunu delip geçer. Mucize eseri bu kazadan kurtulan Gage'in kazadan sonra yapılan değerlendirmelerde çok ciddi ve hayati bir sorunu olmaması herkesi şaşırtır. Ancak önceden saygılı, iş disiplini yüksek, örnek bir işçi olarak görülen Gage'in kaza sonrasında kişiliğinde kayda değer değişimler gözlenir.[21] Artık sosyal normlara uymayan, küfreden, kavgacı, öfkeli bir karaktere dönüşmüştür. Bu vaka frontal lobun birçok üst düzey bilişsel işleve ek olarak kişilik özellikleri üzerindeki önemli etkisini de açıkça gözler önüne sermektedir. Kişilik ve davranış değişikliklerini ölçmek için günümüzde nöropsikoloji kliniklerinde Frontal Davranış Envanteri kullanılmaktadır.

Sonuç

Görüldüğü üzere konu yürütücü işlevler ve frontal lob olduğunda tek bir hastalıktan ya da tek bir semptomdan bahsetmek mümkün değil. Geniş bir belirti yelpazesinden ve çok çeşitli hastalık gruplarından bahsedebiliyoruz. Birçok araştırmacı yürütücü işlevleri ve bozukluklarının sonucunda ortaya çıkan belirtileri bir çerçeveye oturtmaya çalışsa da günümüzde pek çok kaynakta farklı farklı şekillerde anlatım ve sınıflandırmalara rastlanmaktadır. Bu işlevlerin diğer tüm temel bilişsel işlevlerin organizasyon ve kontrolünde rol oynadığı düşünülürse gelecekte daha çok araştırılması ve nesnel değerlendirmesi için yeni yöntemlerin geliştirilmesi kaçınılmaz olup, beynin gizemli çalışma süreçlerini anlamamız için de oldukça faydalı olacaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Korkmaz B, Njiokiktjien C, Verschoor C A. Children's social relatedness: An embodied brain process. *Environment.* 2013;20:553-557.
2. Gilbert S J, Burgess P W. Executive Function. *Current Biology.* 2008;18(3):110-114. **[Crossref]**
3. Godefroy O, Azouvi P, Robert P, Roussel M, LeGall D, Meulemans T. Dysexecutive Syndrome: Diagnostic Criteria and Validation Study. *American Neurological Association.* 2010;68(6):855-864. **[Crossref]**
4. Goldman-Rakic P S. Working Memory and the Mind. *Sci. Am.* 1992;267(3):110-117. **[Crossref]**
5. Culbertson W C., Zillmer E A. The Tower of London DX: A standardized approach to assessing executive functioning in children. *Archives of Clinical Neuropsychology.* 1998;13(3):285-301 **[Crossref]**
6. Luria A R. *The working brain: An introduction to neuropsychology* (Haig, Trans.). New York: Basic Books. 1973.
7. Wechsler D. *Wechsler Memory-Scale Revised.* San Antonio, Texas: Psychological Corporation. 1987.
8. Freedman M, Oscar-Berman M. Bilateral frontal lobe disease and selective delayed response deficits in humans. *Behavioral Neuroscience.* 1986;100(3):433-435. **[Crossref]**
9. Heaton R K. *Wisconsin Card Sorting Test.* Psychological Assessment Resources, Inc., Odessa FL. 1981.
10. Stroop J R. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol.* 1935;18:643-662. **[Crossref]**
11. Drewe E A. Go - No Go Learning After Frontal Lobe Lesions in Humans. *Cortex.* 1975;11(1):8-16. **[Crossref]**
12. Reitan R. The Relationship of the Trail Making Test to organic brain damage. *Journal of Consulting Psychology.* 1955;19(5):393-394. **[Crossref]**
13. Shulman K I, Shedletsky R, Silver I L. The challenge of time: clock-drawing and cognitive function in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatr* 1986;1(2):135-140. **[Crossref]**
14. Öktem Ö. Nöropsikolojik Testler ve Nöropsikolojik Değerlendirme. *Türk Psikoloji Dergisi.* 1994;33:33-44
15. Kertesz A, Davidson W, Fox H. Frontal Behavioral Inventory: Diagnostic Criteria for Frontal Lobe Dementia. *Can J Neurol Sci.* 1997;24(1):29-36. **[Crossref]**
16. Stirling J, Elliott R. Executive Functions In: *Introducing neuropsychology* (Second Edition). Psychology Press; 2010. p. 289-308. **[Crossref]**
17. Luria, A R. Two Kinds of Motor Perseveration in Massive Injury of the Frontal Lobes. *Brain.* 1965;88(1):1-10. **[Crossref]**
18. Lhermitte F, Pillon B, Serdaru M. Human Autonomy and the Frontal Lobes: Part I: Imitation and Utilization Behavior: A Neuropsychological Study of 75 Patients. *Ann Neurol.* 1986;19(4):326-334. **[Crossref]**
19. Lhermitte F. Human Autonomy and the Frontal Lobes: Part II: Patient Behavior in Complex and Social Situations: The "Environmental Dependency Syndrome". *Ann Neurol.* 1986;19(4):335-343. **[Crossref]**
20. Goldstein E B. Short-term and Working Memory In: Cognitive Psychology: Connecting Mind, Research and Everyday Experience (Third Edition). *Cengage Learning;* 2011. p. 114-145.
21. Butcher J N, Hooley J M, Mineka S. Neurocognitive Disorders: Clinical Features, Causes, and Treatment. In: *Abnormal Psychology* (Sixteenth Edition). Pearson; 2015. p. 542-567.

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 8.3
DİL VE KONUŞMA BOZUKLUKLARI

Barış KORKMAZ

DOI: 10.5152/83083

Dil ve Konuşma Bozuklukları

Language and Speech Disorders

BÖLÜM HAKKINDA

Sözlü ve yazılı dil insan canlısına özgü olan bir işlevdir. Bu işlev gnozik (yani bilmeye ait) ve praksik (yani yapabilmeye ait) işlevlerin mükemmelleşmesinden oluşmaktadır. Aynı zamanda bu durum beyinde bir hemisferin üstünlüğünün belirmesi ile şekillenir. Dili işitme, görme ve diğer duyu merkezlerinden gelen algıları bir araya getiren özelleşmiş bir duyusal işlevle; konuşma ve yazma şeklinde dışlaştıran bir motor işlevin birleşimi olarak kabul edebiliriz.

Anahtar kelimeler: Dil, afazi, dizartri

ABOUT the CHAPTER

Spoken and written language is a function unique to human beings. This function consists of the perfection of gnostic (i.e. knowing) and praxical (i.e. doing) functions. At the same time, it is characterised by the predominance of one hemisphere of the brain. Language can be regarded as a combination of a specialised sensory function that brings together perceptions from hearing, sight and other sensory centres, and a motor function that externalises them in the form of speech and writing.

Keywords: Language, aphasia,dysarthria

İ.Ü. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ CERRAHPAŞA 1453

Sözlü ve yazılı dil insan canlısına özgü olan bir işlevdir. Bu işlev gnozik (yani bilmeye ait) ve praksik (yani yapabilmeye ait) işlevlerin mükemmelleşmesinden oluşmaktadır. Aynı zamanda bu durum beyinde bir hemisferin üstünlüğünün belirmesi ile şekillenir. Dili işitme, görme ve diğer duyu merkezlerinden gelen algıları bir araya getiren özelleşmiş bir duyusal işlevle; konuşma ve yazma şeklinde dışlaştıran bir motor işlevin birleşimi olarak kabul edebiliriz.

Spoken and written language is a function unique to human beings. This function consists of the perfection of gnostic (i.e. knowing) and praxical (i.e. doing) functions. At the same time, it is characterised by the predominance of one hemisphere of the brain. Language can be regarded as a combination of a specialised sensory function that brings together perceptions from hearing, sight and other sensory centres, and a motor function that externalises them in the form of speech and writing.

Dili oluşturan çok sayıdaki duyusal veri, baskın hemisferin temporo-parietal bölgesinde bir araya gelir. İşitme, görme ve dokunma gibi duyu modalitelerinin projeksiyon alanlarından asosiyasyon lifleri aracılığıyla çeşitli bilgiler bu bölgeye taşınırlar. Sağ hemisferdeki duyusal projeksiyon alanlarından gelenler ise korpus kallosumdan geçerek aynı bölgeye erişir. Bu merkezlerde işlenen sözlü kavramlar dilin motor merkezlerine, yani sağ elini kullananlarda sol frontaldeki ikinci ve üçüncü kıvrımların ayak kısmına gelirler. Bu merkez de aynı taraf ve yine korpus kallosum aracılığıyla karşı hemisferdeki çıkıcı frontalin alt yarısı ile, bir başka deyişle motor kortekste yüze ve ele uyan bölgelerle ilişkidedir. Çünkü konuşma iki taraflı koordine hareketleri gerektirmektedir. Harekete yönelik emirlere çevrilen sözlü kavramlar iki taraflı piramidal yol ile ses çıkarma, artikülasyon ve yazı yazmada rol alan bulber ve servikal motor çekirdeklere dağılırlar. Bu çekirdeklerden her biri hem ipsilateral hem de çapraz lifler almaktadır; yani her iki hemisfer tarafından yönetilmektedir.[1,2]

Özetlenecek olursa; beyin, dil denen bir işaretler sistemi aracılığı ile gerçekleştirdiği haberleşme işlemlerini, önceden bu iş için özelleşmiş olmayan duyusal ve motor işlevlerini

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Barış Korkmaz

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: bkorkmaz@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Korkmaz B. Dil ve konuşma bozuklukları. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 98-106. Cilt I

Sözlü ve yazılı dil insan canlısına özgü olan bir işlevdir. Bu işlev gnozik (yani bilmeye ait) ve praksik (yani yapabilmeye ait) işlevlerin mükemmelleşmesinden oluşmaktadır. Aynı zamanda bu durum beyinde bir hemisferin üstünlüğünün belirmesi ile şekillenir. Dili işitme, görme ve diğer duyu merkezlerinden gelen algıları bir araya getiren özelleşmiş bir duyusal işlevle; konuşma ve yazma şeklinde dışlaştıran bir motor işlevin birleşimi olarak kabul edebiliriz.

Spoken and written language is a function unique to human beings. This function consists of the perfection of gnostic (i.e. knowing) and praxical (i.e. doing) functions. At the same time, it is characterised by the predominance of one hemisphere of the brain. Language can be regarded as a combination of a specialised sensory function that brings together perceptions from hearing, sight and other sensory centres, and a motor function that externalises them in the form of speech and writing.

Dili oluşturan çok sayıdaki duyusal veri, baskın hemisferin temporo-parietal bölgesinde bir araya gelir. İşitme, görme ve dokunma gibi duyu modalitelerinin projeksiyon alanlarından asosiyasyon lifleri aracılığıyla çeşitli bilgiler bu bölgeye taşınırlar. Sağ hemisferdeki duyusal projeksiyon alanlarından gelenler ise korpus kallosumdan geçerek aynı bölgeye erişir. Bu merkezlerde işlenen sözlü kavramlar dilin motor merkezlerine, yani sağ elini kullananlarda sol frontaldeki ikinci ve üçüncü kıvrımların ayak kısmına gelirler. Bu merkez de aynı taraf ve yine korpus kallosum aracılığıyla karşı hemisferdeki çıkıcı frontalin alt yarısı ile, bir başka deyişle motor kortekste yüze ve ele uyan bölgelerle ilişkidedir. Çünkü konuşma iki taraflı koordine hareketleri gerektirmektedir. Harekete yönelik emirlere çevrilen sözlü kavramlar iki taraflı piramidal yol ile ses çıkarma, artikülasyon ve yazı yazmada rol alan bulber ve servikal motor çekirdeklere dağılırlar. Bu çekirdeklerden her biri hem ipsilateral hem de çapraz lifler almaktadır; yani her iki hemisfer tarafından yönetilmektedir.[1,2]

Özetlenecek olursa; beyin, dil denen bir işaretler sistemi aracılığı ile gerçekleştirdiği haberleşme işlemlerini, önceden bu iş için özelleşmiş olmayan duyusal ve motor işlevlerini yeniden düzenleyerek yerine getirir. Böylece daha ilk anda iki tip bozukluk belirlenmiş olur.

1.Motor işlevi farklı düzeylerde aksatan durumların konuşulan dile yansıması ile ilgili bozukluklar. Bunlar konuşma bozuklukları olarak tanınır.

2.Dil işaretlerinin temel işlevlerine (bir şey anlamına gelme) yönelik kullanılmaları ile ilgili bozukluklar. Bunlar dil (lisan) bozuklukları olarak bilinir.

Yani konuşmayı aksatan ağız, yüz ve larenks hareketlerindeki bozukluklar ile dil işaretlerinin kullanılmasının bozulduğu durumlar birbirinden ayrılır.

Konuşma bozukluklarını da iki ana grupta toplayabiliriz:

1- Disfoniler (Ses bozuklukları)

2- Dizartriler (Konuşmanın artikülasyonunu ilgilendiren motor bozukluklar)

Dizartriler: Konuşmanın artikülasyonunun bozulduğu haller; felçlerin, serebellar bozuklukların, ekstrapiramidal bozuklukların ve kas hastalıklarının bu bölgeyi ilgilendirmesine bağlı olarak ortaya çıkarlar. Buna göre artikülasyon bozuklukları başlıca beş grupta toplanır:[3]

Bunlar piramidal, ekstrapiramidal, bulber, serebellar ve hipotonik tiplerdir.

Dil ve Beyin Anatomisi

Lisan işlevleri ile beyin organizasyonu arasındaki ilişkilerin tarihsel sürecinde başlıca iki kuram ortaya çıkmıştır. Bunlar beynin bir bütün olarak çalıştığını kabul eden holistik görüş ve beynin çeşitli bölgelerinde değişik işlevlerin gerçekleştirildiğini ileri süren lokalizasyoncu görüştür.

Başlıca Dil Merkezleri

Modern topolojik yaklaşım dil ile ilgili beyinde başlıca üç temel bölge tanımlar; bunlar Wernicke alanı, Broca alanı ve Geschwind alanıdır (inferior parietal lob).

Wernicke Alanı (BA 22,40) ve Anlama (Alıcı Dil, Girdi)

Wernicke alanı, posterior superior temporal girusun (BA22'nin posterior kısmı) ve supramarginal girusun (BA40) bir parçasını kapsayan kortikal alan olarak tanımlanır. Alıcı dil ile ilgili bu sistemin içerisinde sözcük tanıma ile ilişkili bir "Çekirdek Wernicke Alanı" (BA21, BA22, BA41 ve BA42) ve dil çağrışımları ile ilişkili (sözcükleri diğer sözcükler ve bilgilerle ilişkilendirme) bir çevresel alan ("Genişletilmiş Wernicke Alanı:" BA20, BA37, BA38, BA39 ve BA40) yer alır. Aslında Wernicke bölgesinin temel işlevi, zaman içinde öngörülebilir olayları işlemektir.[4]

Broca Alanı (BA 44, 45) ve İfade (Lisan Üretimi, Çıktı)

Dilin motor merkezi olan Broca alanı, inferior frontal girusun (İFG) (BA44) pars triangularis (BA 45) ve opercularis'idir. Dil üretim sistemi yani "Broca kompleksi", BA 44, BA 45, BA 46, BA 47, kısmen BA6, esas olarak mezial suplementer motor alana, bazal ganglionlara ve talamusa doğru uzanır. İnsula (BA 13), bu iki beyin dil sistemini birbirine bağlamada belirli bir koordinasyon rolü oynar.[5]

Broca alanı yalnızca sözlü konuşmaya özgü değildir. Amerikan işaret dili esnasında6 ya da dil ile ilişkili olmayan ancak anlamlı, hedef odaklı hareketlerin gözlem ve taklidi esnasında[7,8] etkinleşir.

Broca alanı sıralı nöromotor hareketlerle ilgilidir.[9,10] Ana işlevi dizme ve karmadır.

Geschwind Alanı (BA 39, 40) ve Semantik İşlem

Bu alan inferior parietal korteks (BA39,40) (anguler, supramarginal giruslar) olarak da bilinir. Genişletilmiş Wernicke alanı içindedir. Semantik işlem ve kavramsal konuşmada önemlidir. Kortiko-kortikal bağlantılar, multimodal duyusal bilginin toplanması bu bölgede semantik içeriğin oluşturulmasının yolunu açmıştır. Bu bölgenin gelişmesi ve perisilvien bağlantıların kurulmasının insanda dil gelişiminin olmasında önemli rolü olabilir.

Dil Devreleri

Nörobilimdeki son gelişmeler, dil işlevleri açısından beynin plastisiteye sahip, çok sayıda farklı sinir devresinden oluşan karmaşık

ve dinamik bir ağda organize olduğunu göstermiştir[11]. Belirli bir beyin işlevini ve onun sinirsel temelini anlamak için topolojik (kortikal fonksiyonel merkezler) yaklaşımla birlikte hodolojik (alanlar arasındaki bağlantı) yaklaşımın da önemi fark edilmiştir.[12] Ağırlıklı olarak baskın yarımkürede dili işleyen farklı iki geniş demet, ventral ve dorsal demetler belirlenmiştir.[13]

Ventral Demet

Ventral demet, orta longitudinal fasikül, inferior longitudinal fasikül (ILF) ve inferior fronto-oksipital fasikül (IFOF) gibi loblar arası bir ağdan oluşur.[14,15] Geleneksel dil ağının dışında olan medial, inferior ve anterior temporal kortekslerdeki alanlar konuşulanları anlama işinde önemli rol oynar. Konuşma seslerinin, kavramsal anlamlarla ilişkilenmesi gerçekleşir. Bu ek alanların perisilvien dil ağı ile etkileşimi bir dizi ventral yol ile olur. Bu ventral yollar, arkada Wernicke bölgesini ventral temporo-oksipital kortekse bağlayan kısa U- lifleri yoluyla ve önde lateral orbitofrontal korteksi Broca bölgesine bağlayan intralobar lifler yoluyla en az iki farklı bölgede perisilvien ağına bağlıdır. Büyük ölçüde iki taraflı organize olur ve temporal lobun üst ve orta kısmındaki yapıları bağlayarak konuşulanı anlamayı sağlar.[14,15]

Dil üretim ve anlama süreçlerinin ara aşamaları şöyledir:

1.Konuşmayı anlamanın ilk adımı, işitilen seslerin fonemlere dönüştürülmesi ve ardından kısa bir süre bellekte saklanmasıdır. Bu adım, superior temporal girus dahil olmak üzere bir alt ağda işlenir. Bu alt ağ, primer işitsel korteks tarafından desteklenir. Bu alan aynı zamanda çalışma belleğinin alt sistemlerinden biri olan "işitsel kısa süreli bellek" ile de ilişkilidir. Bu sistemdeki bir lezyon, konuşma seslerini ayırt etmede özel bir bozukluk olan saf sözcük sağırlığına (sözcük sesi sağırlığı) yol açar.[13,14,15.16]

2. Sözcük dağarcığına ve sözcük anlamlarına erişim: Yukarıdaki sistemde algılanan ses birimleri dizisi orta temporal girusa aktarılarak sözcük dağarcığında sözcüğe ve sözcüğün anlamına ulaşılır. Orta temporal girusun arka kısmı, sadece sözcük dağarcığına erişimle ve işitsel anlama ile değil, aynı zamanda bir sözcüğün başka bir sözcük seçilerek ifade edilmesi ve aF aracılığıyla ses kodlamasının fonemik işlenmesi ile de ilişkilidir. Orta temporal girusun ön kısmı, sözcüklerin anlamlarının belirlenmesi ve belirli sözcüklerin seçilmesi (sözcüksel geri alma) ile daha fazla ilişkilidir. Orta longitudinal fasikül (MLF), inferior longitudinal fasikül (iLF) ve iFoF ile temporal lob içindeki U lifleri ve diğer kısa ilişki lifleri ağ altyapısının bileşenleridir. Intra-temporal ağ, sözcüklerin hem fonolojik hem de semantik süreçleriyle ilişkilidir[13,14,15,16.]

3. Cümle ve bağlamının karmaşık anlamsal süreçlerine erişim: Cümleler ve bağlam gibi sözcük seviyesinin üzerindeki daha karmaşık anlamsal süreçler, birçok kortikal alanda, StG hariç temporal lobda, inferior parietal lobülde (iPL) ve iFGde gerçekleşir. Bu karmaşık süreç, sözdizimi, anlamsal bağlam süreci ve anlamsal bellekle ilişkili sözcüklerin seçimini içerir. Birden fazla kortikal alan arasında böylesine büyük bir ağ, muhtemelen insan beynindeki en uzun yollardan biri olan ve yukarıdaki kortikal alanları birbirine bağlayan iFoF tarafından desteklenir.

Orta longitudinal fasikül: İnferior parietal lobülü superior temporal girusa bağlar.

İnferior longitudinal fasikulus: Oksipital bölgeden temporal loba görsel bilgi taşır. Görsel sözcük tanımada, bunları anımsamada, anlamsal işleme ve nesneleri isimleri ile eşleştirmede iş görür.[17]

Unsinat fasikulus: Broca bölgesini ventral bir yol boyunca üst ve orta temporal korteks ile birleştirir. Unsinat fasikül, ön temporal lobu, inferior frontal girus dahil olmak üzere orbitofrontal alana bağlar.[18,19] Sözel anımsama, anlamsal ilişkiler ve zamansal bileşenlerden ön bileşenlere bağlantı gerektiren adlandırma yönlerinde önemli bir rol oynayabilir (Örneğin eylemlerin adlandırılması).20,21 Ampirik kanıtlar, dilin yanı sıra epizodik bellek ve sosyal-duygusal işlemlerde bir role işaret etmektedir.[22]

İnferior oksipito-frontal fasikulus: Frontal korteksten temporal, parietal ve oksipital kortekse uzanan bir yoldur. İnsan beyninde oksipital ve frontal korteks arasındaki tek doğrudan yoldur. Ayna nöron sisteminin parçasıdır. Bu yol maymunlarda bulunamamıştır.[23]

Dorsal Demet

Dorsal demet, yüzeyde superior longitudinal fasciculus (SLF) ve derinde klasik arkuat fasikulus (AF) olmak üzere iki katmanda birkaç alt bileşenden oluşur. Dorsal demet içindeki yollar, sözdizim işlemlerinde yer alan frontal ve temporal bölgeleri bağlar. Aynı yollar fonolojik işlemlerle ilgili frontal, parietal ve temporal lob kısımlarını da bağlar. Böylece sesin çıkarılan foneme dönüştürülmesi, yani telaffuz, sözcük anımsama ve tekrarlama bu akım üzerinden gerçekleşir.[24]

Broca alanı inferior frontal girus (IFG)'nin daha ön kısımları (yani pars triangularis ve orbitalis) anlamsal veya dilbilgisel olan görevlerle aktive olurken pars opercularis fonoloji ile ilgili görevlerle aktive olur.[25,26] Bir artikülatör/fonetik plan oluştururken premotor korteksler, Broca alanından çok daha aktiftir. Özellikle sözel ifade, (ventral) premotor ve insula aktivitesini gösterir, ancak IFG aktivitesi şart değildir.[27,28]

Superior longitudinal fasciculus (SLF), temporal korteksi inferior parietal kortekse, angüler girusu ve supramarginal girusu inferior frontal kortekse bağlar. Superior longitudinal fasciculus (SLF) fonolojik işlem ile ilişkilidir. Sesleri artikülasyon temelleri ile ilişkilendirir yani duyusal-motor entegrasyon olur. Konuşmanın gelişimi ve üretimi için gereklidir. Solda baskındır.[29,30] Doğrudan yol, dil ediniminin erken evreleri sırasında önemli bir rol oynayan işitsel-motor entegrasyonu destekler. Geleneksel modelde, cümle tekrarına temel olan işitsel-motor bağlantı için Arkuat Fasikulus kritiktir. Daha yakın zamanlı araştırmalara göre SLF'nin cümle tekrarındaki rolü daha fazla gibidir.

Arkuat fasikulus (AF), direkt ve indirekt iki yoldan oluşur. Direkt yol, Wernicke ve Broca alanları arasında uzun yoldur. AF, Broca alanının arka kısmını, pars opercularis'i (BA 44) posterior ve orta superior temporal girus (STG) ile birleştirir. Karmaşık sözdizimsel dizilerin işlenmesi için, AF aracılığıyla STG'ye doğrudan bağlantılar bulundu. İşitsel uyaranların mekansal özellikleri ve işitsel bilginin yüksek çözümlenmesi için arkuat fasikulus temporal korteksteki dil alanlarını 8. alana ve dorsolateral frontal kortekse bağlar. Fonolojik temelli dil işlevleri, hızlı ve otomatik sözcük tekrarı ile gerçekleşir. AF, sağ yarıkürede prozodi ve anlam gibi işlevlerde rol oynar.[31]

Spesifik olarak, pars opercularis (kabaca BA 44) ve pars triangularis'ten (kabaca BA 45) oluşan Broca alanı dil üretimi sürecinde işitsel formların artikülatör formlara kodlandığı mekanizmayı sağlar.[32] Ancak bu alan artikülasyonu tek başına kontrol etmez. Örneğin premotor korteks Broca alanından daha tutarlı bir şekilde aktiftir.[33]

Sözcük öğrenme performansı Broca ve Wernicke bölgeleri arasındaki doğrudan bağlantıların işlevsel bağlantı gücü ile ilişkilidir.[34] Yani, yeni sözcükler öğrenme becerimiz işitsel temporal ve motor frontal bölgelerin hızlı ve verimli çalışmasına bağlıdır. Diğer hayvanlarda bu bağlantıların yokluğu sözcük öğrenme becerisinin biz insanlara özgü oluşunu açıklar.[35]

İndirekt (temporo-parietal) yol, Wernicke ve Broca alanları arasında, direkt olana paralel ve lateral yoldur. Bu yol, Broca bölgesini inferior parietal lob ile birleştiren bir anterior segmenti ve inferior parietal lobu Wernicke alanı ile birleştiren bir posterior segmenti içerir.[14,30] Ön segment lezyonunda semantik içerik vokalize edilemez. Arka segment lezyonunda işitsel semantik anlama bozulur.

Arka segment insanlara özgüdür.[36] Bu temporoparietal ağ, dil ağında en yavaş olgunlaşan bölgelerden biridir ve ergenlik döneminde lateralizasyonda bir değişikliğe uğrar. Bu ağ, karmaşık cümleleri anlamada ve üst düzey semantik süreçlerde rol oynar ve özellikle görsel-işitsel olmak üzere duyusal entegrasyon için bir merkez görevi görerek, gözlemcinin pragmatik dil becerilerine (Zihin kuramı gibi) anatomik temel olur.[37]

İndirekt yol semantik ve fonoloji (posterior segment) arasındaki bağ ile38 sözdizimi karmaşık cümleleri işlemek ile[39] ve sözel çalışma belleğinin çeşitli yönlerini entegre etmek ile ilişkilidir.[40,41]

Ayrıca konuşma algısı, premotor kortekstеki aynı konuşma seslerinin üretimiyle örtüşür.[42] Bir konuşmacının yüzünün gözlemlenebilir olması durumunda, görsel-işitsel modalitelerle dil anlama, pars opercularis, premotor korteks ve primer motor korteksi aktive eder.[43] Yüz hareketlerinin gözlemlenebilir özelliklerinin, gözlenen hareketlerin nasıl üretileceği bilgisi yoluyla dili anlamada kullanılabileceğini öne sürülmüştür.[44,45] Duyusal ve motor temelli temsiller arasındaki haritalamaya bağlı olarak46 konuşmanın anlaşılması, bazı koşullar altında konuşma üretimi hakkındaki bilginin kullanılmasına da bağlıdır.[47]

Dorsal/ventral yollar ayrımını kullanırken dikkatli olunmalıdır. Bu tür ayrımlar öğretici amaçlar için kullanılabilir ama hakikat göründüğünden çok daha karmaşıktır. Sonuç olarak dorsal yolla ilişkili frontal alanlar, konuşma algısı/üretiminin segmental yönleriyle ilgili olarak sensorimotor entegrasyonda rol alırken, ventral yol semantik işlemlerde rol almaktadır.[48] İkili akış modeline ek olarak, frontal lobun içinde yakın zamanda başka bir sistem daha tanımlanmıştır. Frontal aslant yol, suplementer motor alan ve Broca alanını birleştiren derin frontal yol olarak adlandırılmıştır ve konuşmanın kendiliğindenliğinde, sürmesinde ve başlatılmasında önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür.

Afazi Sendromları

Wernicke tipi disfazi, işitsel korteksin posterior bölümünde (BA22) hasarla ortaya çıkar. Sıklıkla BA37, [39,40] veya üçü birden katılır.[49,2] Sensoriyel afazi, reseptif afazi veya Wernicke afazisi denilen durumda işitilenlerin anlaşılmasında bozukluk vardır. Kişi söylenenleri duyar, fakat duydukları kendisinde önceleri bıraktığı anlamı artık bırakmaz. Bu gibi hastalar gördüklerini anlar, konuşabilir, ancak konuşurken yapacakları yanlışları anlamazlar. Bir başka deyişle, Wernicke afazisinde hastanın ağzından çıkanları kulağı duymaz. Sorunun farkında değildirler. Wernicke afazisinde konuşma akıcıdır, melodiktir, gramatiktir. Anlam ifade etmez. Hem yazılı hem de sözlü dili anlamazlar. Sadece sözel dili anlamayanlarda sözcük sağırlığından söz edilir. Sözel işitsel agnozi diye de bilinir. Hastalar normal ya da normalden daha hızlı bir şekilde konuşurlar. Fonem ve sözcük seçiminde sık yanlışlar yaparlar. Bu şekilde, söylenmek istenen bir sözcük yerine aynı dilden benzer bir başka sözcüğü söylemeye parafazi adı verilir. Parafazi iki türlü görülür. Semantik parafazi ve literal parafazi şeklinde. Anlamsal parafazi olarak da bilinen semantik parafazide, amaçlanan sözcüğün yerine benzer bir sözcüğün tamamı ikame edilir. Yani "kız" yerine "oğul" veya "elma" yerine benzer bir kategoride sözcük olan "portakal" demek gibi. Literal parafazide, gerçek parafazi olarak da bilinir, bir ses değiştirme veya yeniden düzenleme yapılır, ancak belirtilen sözcük hala amaçlanan sözcüğe benzer. Örnekler arasında "kaya" yerine "yaka" veya "masa" yerine "kasa" demek sayılabilir. Fonemik bir parafazi olarak kabul edilebilmesi için sözcüğün en az yarısının doğru söylenmiş olması gerekir. Hasta düşündüğünü sözlü olarak anlatmak için, hiçbir dilde mevcut olmayan birtakım heceleri ve sesleri bir araya getirir. Adeta bazı şizofrenlerde görülen yeni sözcük uydurma (neolojizm) durumu ortaya çıkar. Bunun daha ağır bir şekli ise jargon afazidir. Lögore, parafazi, neolojizm bir arada görülür. Lögore bol ama anlamsız konuşmaya verilen isimdir. Bu özelliklerin tümü nedeniyle konuşmaları tamamen anlaşılmaz hale gelebilir. Orijinal konudan ısrarlı bir şekilde sapan ya da teğet geçen (tanjansiyel konuşma) sözlü iletişim söz konusudur. Düzensiz düşünce süreçlerinden veya dikkati odaklama yeteneğinin azalmasından kaynaklanan bu durum, asıl konu artık konuşmanın odağı olmayana kadar devam edebilir.

Wernicke alanı, temelde sözcükleri oluşturan sesleri depolar.

Nadiren motor bir kusurları vardır. Wernicke afazili ve premorbid kişiliği anksiyeteli olanlar ajite olabilirler ve paranoid fikirler geliştirebilirler. Başkalarının konuşmalarını anlamadıkları ve kendilerininki anlaşılmaz hale geldiği için cinayet işleme veya kendini öldürme eğilimi taşırlar. Buna karşılık depresyon, Wernicke tipi afazide Broca tipi afaziye göre daha seyrek görülür.[50,51]

Anguler, supramarginal, fusiform, inferior temporal gyrus, lateral ve ventral sol temporal bölge anlama ile ilgili çeşitli dil işlevlerini gerçekleştiren ek bölgelerdir.

Motor afazi veya Broca afazisi

İfade bozulur. Konuşmanın duyusal alıcı mekanizmaları normal çalışmaktadır. Hasta duyduklarını ve gördüklerini anlamaktadır. Ancak düşündüklerini söz ve yazı ile çevresine duyurma yeteneği kaybolmuştur. Klasik Broca'da sol alt frontal girusta BA44 ve 45 yanısıra civarı (BA6, 8, 9, 10, 47 ve 46), altta yatan beyaz cevher ve komşu bazal ganglia da hasar görür.[49,2] {Yazma merkezi ise 2. frontal girusun ayak kısmında ve yaklaşık olarak motor korteksteki el merkezinin önündedir.}

Konuşması eforla gerçekleşir ve genellikle yavaştır. Sözcükler arasında verilen duraklamalar sözcüklerin kendisinden daha faz-

ladır. Normal konuşmayı karakterize eden melodik modulasyon kaybolmuştur. Bundan dolayı akıcı olmayan bir konuşma örgüsü vardır. Bazı sözcük seçimleri (özellikle cins isimler) konusunda daha iyidirler. Tekrarlamaları bozuktur. Agrammatizm görülür. Yani sözcükleri dilbilgisi kurallarına uygun olarak tümceler içinde dizemezler, sentaks bozulur ve gramere uygun ekler ve çekimler ya kullanılmaz ya da yanlış kullanılır. Telegrafik konuşma ortaya çıkar. Fiiller gibi en gerekli öğeler dışında diğer sözcükler yer almaz. Hastalar kendilerine söylenenlerin çoğunu anlayabilir, ancak yine de Broca afazilerinde anlama tamamen normal değildir. Sözcük sırası her zaman tanınmaz. Bu nedenle, sözcüklerin sıralanması Broca alanının daha temel bir işlevi olabilir. Örneğin "elma çocuk tarafından yendi" tümcesini anlamakta zorlanırlar (elma mı çocuğu yemiş yoksa çocuk mu elmayı gibi). Halbuki çocuk elmayı yedi tümcesini anlarlar. İsimlendirme konusunda da yakınmaları olur ama bu daha çok grammatik kategori ile ilgilidir. Fiiller daha zor isimlendirilir. Klasik Broca afazisi olan hastalarda fonetik dezentegrasyon görülür. P sesi yerine B sesini çıkarırlar; bu sesleri duyarken de karıştırırlar.[52,51] Sağ vücut yarısında zayıflıkları (brakiyofasiyel hemipleji) vardır.

Sözel aprakside, dil seslerini çıkarmaya yönelik belirli oral hareketleri yapamama görülür. Ancak şarkı söyleyebilirler. Dil üretiminde zorluk, yani yavaş, zahmetli ve akıcı olmayan konuşma görülür, hasta sözcük bulamaz (anomi). Bazı hastalar hiç konuşamaz. Broca tipi afazide her zaman sözel apraksi eşlik etmeyebilir. Sözdizimi bozulmaz. Akıcılıkta, sözcük çıkarmada ve sözcük bulup çıkartmada zorluk yaşarlar. Bu nedenle bu duruma tutuk afazi de denir.

Konuşmanın sensoriyel ve motor mekanizmaları birlikte hastalandıklarında kişi hem gördüğünü ve duyduğunu anlamayacak hem de düşündüklerini söz ve yazı ile çevresine aktaramayacaktır. Bu duruma total veya global afazi adı verilmektedir. Hemen hemen tam bir anlama ve ifade kaybı söz konusudur. Mutizm görülebilir. Mutizm, şuuru açık olan bir hastanın hiç konuşmaması ve hiçbir ses çıkartmamasıdır. Otistiklerde, şizofrenlerde, bazı serebellar bozukluklarda ve ileri derece depresyonlarda ve konversiyon gibi bazı nörozlarda da görülebilir. Ayrıca total anartrik, afonik ve afazik hastalar da mutizm tablosu içindedir. Otomatik konuşma (sayı sayma, günleri sayma, bazı melodiler veya bazı küfürler gibi), sınırlı sayıda tek sözcükleri, bazı deyimleri ve özdeyişleri anlama kısmen korunabilir. Genellikle sağ yüz ve vücut yarısında hemipleji vardır.[52,2]

Global afazide anterior dil bölgesi, tüm bazal ganglionlar, insula, işitsel korteks ve posterior dil bölgesinde lezyon vardır. Bu kadar geniş lezyon sol orta serebral arter sulama alanında gerçekleşir. Bu hastalar başından beri ağır afaziktir ve düzelme göstermezler. Klasik global afazide hemipleji vardır.

Eğer global afazikler geçici bir hemipareziden geçmişlerse veya hiçbir güçsüzlükleri yoksa lezyon frontalde ve parieto temporaldedir. Bu tip çift lezyonlar embolik lezyonlarda veya beyin metastazlarında olur. Global afazi farklı beyin bölgelerinin lezyonlarında da görülebilir. Örneğin baskın frontal lob hasarı ile birlikte insula ve bazal ganglionlara uzanan lezyonlarda geçici global afazi görülür. Bu hastalarda temporal ve parietal alanlar sağlamdır. Bunlarda kronik dönemde ağır Broca tipi disfazik sekel ortaya çıkar.[2]

Diğer afazi sendromları:

Bunlar dışında başka afazi sendromları da vardır. Farklı bir sınıflama içinde yer alan transkortikal afazi adı verilen bir afazi türünde de anlama ve konuşmanın kısmen bozulduğu, tekrarlama kusurunun olmadığı bildirilmektedir. Transkortikal afazilerin motor varyantı Broca alanının önünde ve üstünde sol frontal korteks üzerinde hasar olunca görülür. Bazen de Broca alanının kendisinde ve sol suplementer alanda hasar olur. Sensoryel varyant ise Wernicke alanı çevresinde temporal ve parietal alandaki lezyonlarda görülür. Karma tipinde ise hastalar ne anlar ne konuşur ama tekrarlar.[51] Anatomik olarak her iki bölge de tutulmuştur.

Kondüksiyon afazili hastalar basit tümceleri anlarlar ve anlaşılır tümceler oluştururlar. Ama tümceleri aynen tekrarlayamazlar. Çok sayıda fonemik parafazi görülür. İsimlendirme testinde nesneleri isimlendiremezler. Tekrarlama sorunu, bozuk isimlendirme ve semantik parafaziler nedeniyle hem Broca hem Wernicke afazisine benzer ama kısmen korunmuş anlama ve ifade özellikleri ile ayrılır. Motor bulgular yoktur. Hafif bir sağ yüz felci olabilir.[2] Kondüksiyon afazisi akıcı konuşma ve iyi anlama süreçlerine rağmen tekrarlamanın bozulduğu ve parafazilerin görüldüğü bir konuşma bozukluğudur.[53]

Kondüksiyon afazisi, iki farklı bölgede hasarla ortaya çıkabilir. Bunlardan biri posterior insulanın altındaki beyaz cevherin katıldığı veya katılmadığı sol BA40 (supramarginal girus) lezyonudur. İkincisi sol primer işitsel korteks (BA41ve 42) (sol superior temporal girus), insula ve altında yatan beyaz cevherin tutulduğu tiptir. Her iki varyantta da BA22'nin büyük kısmı korunur. Eskiden beri arkuat fasikulusun önemi vurgulanmıştır. Arkuat fasikulusun da rolü vardır çünkü temporal, parietal ve frontal korteksi birbirine bağlayan sistemin bozulması (ki bu sistem anguler ve supramarginal girusu geçerken klasik arkuat fasikulusu oluşturur) kondüksiyon afazisini oluşturur. Bu sistem fonemleri morfemlere dönüştüren bir sistemdir ve bu işlem işitsel olarak algılanmış veya içsel olarak kişinin kulağında üretilmiş bir sözcüğün vokalizasyonu için gereklidir. Bu nedenle duyduğunu tekrarlama bozulur.[2]

Bunlar dışında prognozu iyi olan bazı atipik afazi tabloları vardır. Örneğin sol taraf talamus lezyonlarında (özellikle pulvinar) Wernicke benzeri akıcı bir afazi görülür. Anlama görece daha iyidir. Putaminal bir afazide de Wernicke afazisi bulguları (semantik parafazi, akıcı konuşma ve anlamanın kısmen bozulduğu), dizartri ve hemiparezi görülür. Kaudat ve anterior putamen tutuluşlarında ise Broca tipi bir disfazi ile birlikte kısmen anlamanın da bozulduğu bir tablo ortaya çıkar. Sol iç frontal hasar, akinetik mutizme neden olur. Sol temporal korteksin (ön ve inferotemporal (BA21,20 ve 38) lezyonlarında da sözcük bulmada ağır sorunlar (anomi) izlenir.

Hemisfer dominansı: Klasik olarak dili üstlenen hemisfer majör veya baskın hemisfer olarak tanınır. Baskın hemisfer sağ elini kullananlarda sol, sol elini kullananların büyük kısmında yine sol hemisfer, kalan kişilerde ise sağ hemisferdir. Bu nedenle sol hemisfer, tüm insanların %96'sında dil için baskın hemisferdir. Ancak, 2 yaşından önce sol hemisfer hastalandığında, dil işlevini sağ hemisfer üzerine üstlenebilmekte ve dil işlevi yeniden kazanılmaktadır, fakat bu telafi mekanizması yetişkinlerde görülmemektedir. Yakın yıllarda ortaya konan bir gerçek, konuşma işlevi açısından sol hemisferin dominansına anatomik bir dayanak getirmiştir. Serebral kortekste temporal konuşma alanı daha doğumdan itibaren

solda sağa oranla açık seçik ve görülür bir biçimde daha gelişmiş bulunmaktadır.[1]

Bu nedenle, insan nüfusunun çoğunluğu için (solakların bir kısmı ve sol hemisferektomi vakaları hariç olmak üzere), insan beyninin dile hazırlığının güçlü bir şekilde (ancak tek başına değil) sol perisilvian korteksin organizasyonuna bağlı olduğunu söylemek mümkün. Ancak bu durum, konuşmayı tanıma gibi sağ hemisferin ilgili katkılarını tamamıyla inkâr etmez.[29]

Ayrıca, orta temporal girus (MTG) ile olan bağlantı, sol hemisferde sağ hemisfere göre daha yaygındır. İnsanın bu özelliği, dilin evrimi ile ilgili olabilir. Catani ve çalışma arkadaşları (2007), insan arkuat fasikülünün sağda bazı varyasyonlar ile, sola doğru güçlü bir şekilde lateralize olduğunu buldu. Bazı insanların sağda arcuate fasikülü yokken, bazılarınınki daha küçük bir boyuttaydı ve sadece çok küçük bir popülasyonda bu lif demeti her iki hemisferde de aynı boyuttaydı.[22] Bu lateralizasyon paterni, yaşları 5 ile 30 arasında değişen 183 sağlıklı sağ elini kullanan gönüllünün katıldığı bir çalışmada doğrulandı.[54]

Sağ hemisferin dildeki rolü: Dilin öğrenilmesi sırasında sağ hemisfer çok etkin bir rol üstlenmekte ama zamanla bu işlevi azalmakta ve dilin sadece bazı yanlarına sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle sağ hemisfer lezyonlarında da bazı dil bozuklukları görülür. Özellikle bir öykü anlatmak, espri yapmak ve mektup yazmak gibi etkinlikler semantik-pragmatik özelliklerin ön planda olduğu dil etkinlikleri bozulur. Bir öyküyü anlama, espriyi anlama ve dilin melodik prozodisi bozulur. Ayrıca otomatik olarak ağızdan çıkan deyimlerde bozulma görülebilir.[55]

Yakın yıllarda Gazzaniga, epilepsinin cerrahi tedavisi amacı ile korpus kallosum, ön komisür ve hipokampik komisürü kesilmiş, bir başka deyişle her iki hemisferi birbirinden bütünüyle ayrılmış hastalarda çeşitli deneyler yapmış ve çok ilginç sonuçlar elde etmiştir. "Split brain" (ayrık beyin) adı verilen bu durumda sağ hemisfer her çeşit ayırımı yapabilmektedir ve sol hemisfer kadar yeteneklidir, ama ne var ki bunları sol hemisfer gibi dille ifade edebilme yeteneğine sahip değildir.[56]

Afazide muayene:57 Günlük pratikte bir afazi hakkında bilgi edinebilmek, ayırıcı tanısını yapabilmek ya da onu belirli bir gruba oturtabilmek, ağırlık derecesini ölçebilmek için ayrıntılı bir muayene yapmanın gereği vardır. Ana çizgileri ile bu muayeneyi şöyle özetlememiz mümkündür:

- Premorbid zihinsel gelişimi ve yetileri hakkında bilgi edinmek.
- Hastanın hangi elini (sağ ya da sol veya her ikisi) kullandığını sormak.
- Öğrenim düzeyi hakkında bilgi edinmek.
- Sağırlık, körlük, hemianopsi gibi bozuklukların olup olmadığını araştırmak.

Daha sonra

- Hastanın sözlü olarak ifade ediş biçimini,
- Yazılı olarak kendini nasıl ifade ettiğini,
- Kendisine sözlü olarak söylenenleri yapabilme yeteneğini,
- Yazılı olarak bildirilenlere verdiği yanıtları,
- Sözlü ya da yazılı tekrarlamalar yapabilme yeteneğini

incelemek gerekecektir.

Bütün bu işlemler sırasında ortaya çıkan bozukluklara göre, söz konusu afazinin hangi grup içinde ele alınması gerektiği saptanabilir. Gene bu muayene ile afaziyi, bir psikozdan, bir dizartriden ayırabilme olasılığı doğacaktır.

Tanı teknikleri:

Bu amaçla standardize testler uygulanır.[58,59,60] Ana dili İngilizce olan afaziklerde değerlendirme amacıyla sık kullanılan testler şunlardır:

- Boston Diagnostic Aphasia Examination
- Western Battery of Aphasia
- Multilingual aphasia examination
- Porch Index of Communicative Ability

Ülkemizde Gülhane Afazi Testi[60] uygulanmaktadır.

Afazilerin prognozu: Afazinin etiyolojisi, süresi, hastanın yaşı gibi pek çok etken ayrı ayrı veya bir arada etkili olabilir. Açık kafa travmasında %20-30, kapalı kafa travmasında %50 oranında afazi görülür. "Erişkinlerde görülen afazilerin %85'i serebrovasküler hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkar. Ancak serebrovasküler hastalığın ardından afazi ortaya çıkma olasılığı %20-30 civarındadır."- Daha çok Broca tipi akıcı olmayan disfazi görülür. Vasküler kökenli bir patolojiyi izleyerek yerleşen afazilerde prognoz açısından kötümser bir yorum yapmadan önce, en az 2 ya da 3 hafta beklemek gerekir. Zira bu süre içinde bazen çok anlamlı düzelmeler görülebilmektedir. Fokal ve ilerleyici-olmayan hastalıklarda açığa çıkan afazilerde (SVH ve kafa travması) maksimal düzelme ilk 3 ay içinde gerçekleşir.[52,60]

Genel olarak kendiliğinden düzelme oranı %20-25'tir. İlk 8-12 hafta hızlı düzelme olur. Düzelme giderek yavaşlar. Bir yıla kadar düzelme sürer.

Prognozun iyi olmasını belirleyen etkenler arasında yaş belki de en önemli olanlarından biridir. Hasta ne kadar genç ise düzelmenin de o derece iyi olacağı söylenebilir. Örneğin çocuklarda daha iyi olduğu bilinir. Ancak bu çocuklarda okul döneminde başarısızlık riski yüksektir.

Sebep olan lezyonun büyüklüğünün rolü daha belirsiz olmakla birlikte, küçük çaplı olanlarda prognozun daha selim olacağını söylemek mümkündür. Sağlam kalmış ipsilateral kortikal yapıların ve bağlantıların ve kontralateral homolog alanların varlığı veya sağlam kalmış ilişkili subkortikal yapılar ve beyaz cevher olumlu seyirde rol oynayabilir. Ayrıca ödemin azalması, normal premorbid nörotransmitter etkinliğin yeniden yerleşmesi ve hemorajik alandan kanın geri emilmesi ve diaşizisten kurtulma da kendiliğinden gelişen iyi bir seyirde önemli rol oynar.

Afazi çeşitleri arasında, Broca afazisi tipinde olanların ve/veya klinikte hemipleji ile birlikte olmayanların düzelmeye daha yatkın olduğu belirtilmektedir. Sol elini kullanıyor olmak da afazinin düzelmesinde olumlu bir etken gibi gözükmektedir. Bunu, sol elini kullanan birçok kişide dilin çok güçlü bir şekilde tek taraflı serebral dominansının yerleşmemiş olması ile açıklamak olanaklıdır. Afazilerin seyri sırasında anomi sekel olarak kalabilir.

Özetle, afazinin ileri yaşlarda ortaya çıkması, geniş lezyonlar, güçlü sağ el dominansı gibi koşullar afazide prognozu genellikle olum-

suz kılar. İki taraflı beyin tutulması ile birlikte olan durumlarda, örneğin psödo-bulber tablolarda düzelme potansiyeli genelde çok sınırlı kalmaktadır.[2]

Premorbid olumlu kişilik özellikleri ve konuşma tedavisinin erken başlanması da olumlu seyir açısından önemli olur.

Afazinin mediko-legal yanı: Afazilerde günlük pratikte karşımıza çıkan önemli bir sorundur. Özellikle hastanın fiili ve kavli tasarrufa ehil olup olmadığı konusunda bir karar vermek gerekebilir. Bu duruma ilişkin kesin bir bilgi mevcut değildir. Çoğu kez hekimin bir karara varabilmek için hastayı birçok kez görmesi ve ayrıntılı bir muayene yapması gerekecektir.

Konuşma bozukluklarının tedavisi: Elbette ki öncelikle sebebe yönelik olmalıdır. Bir yer kaplayan süreçte birinci derecede önemli olan afazi değil, bizzat yer kaplayan süreçtir ve onun tedavisi yapılır. Afazinin tek semptom olduğu ve öyle kaldığı durumlar ya da örneğin bir vasküler olayın sonucunda yerleşen ve genellikle kalıcı özellik kazanan bir afazide ise öncelikle konuşma tedavisi üzerinde durulması gerekir. Bu tip bir afazide düzelme çoğu kez güç hatta olanak dışıdır. Buna sıklıkla afazik hastanın genellikle hırçın ve tedaviyi uygulayanla iş birliği yapmasının güçlükleri eklenir. Bu gibi durumlarda psikoterapi, yeniden eğitim ve rehabilitasyon yöntemlerinden bir arada yararlanmak gerekir. Özellikle konuşma patologları, nöropsikolog ve nörologların bir araya gelerek kişiye özel bir program hazırlamaları konuşma tedavisi açısından büyük önem taşır. Bu tedavide dil yeniden öğretilir ve hatırlatılır. Gerekirse işaret dilinden, müzikten ve görsel tekniklerden yararlanılır. Konuşma terapisi, hastanın iletişimi ve motivasyonunu sağlamak için gereklidir

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Joseph R. Neuropsychiatry, neuropsychology, and clinical neuroscience. Baltimore, Williams and Wilkins; 1996.
2. Damasio AR, Damasio H. Aphasia and the Neural Basis of Language. In: Mesulam M. Principles of Behavioral and Cognitive Neurology.2nd ed. Oxford University Press; 2000: 294-316. **[Crossref]**
3. Metter EJ. Speech disorders. Spectrum Publications, Medical and Scientific Books, New York; 1985.
4. Haiman J. Ritualization and the Development of Language. Perspectives on Grammaticalization. 1994;3-28 **[Crossref]**
5. Ardila A, Bernal B, Rosselli M. How Localized are Language Brain Areas? A Review of Brodmann Areas Involvement in Oral Language. Arch Clin Neuropsychol. 2016;31(1):112-122 **[Crossref]**
6. Campbell R, MacSweeney M, Waters D. Sign Language and the Brain: A Review. The Journal of Deaf Studies and Deaf Education. 2008;13(1);3-20 **[Crossref]**
7. Grezes J, Costes N, Decety J. The effects of learning and intention on the neural network involved in the perception of meaningless actions. Brain. 1999;122(10):1875-1887. **[Crossref]**
8. Lacoboni M, Woods R P, Brass M, Bekkering H, Mazziotta J C, Rizzolatti G. Cortical mechanisms of human imitation. *Science*. 1999;286(5449):2526-2528. **[Crossref]**
9. Greenfield P M. Language, Tools and Brain: The Ontogeny and Phylogeny of Hierarchically Organized Sequential Behavior. *Behavioral and Brain Sciences*. 1991;14:531-595. **[Crossref]**
10. Roland P E. Cortical Organization of Voluntary Behavior in Man. *Human Neurobiology*. 1985;4:155-167.
11. Hagoort P. Nodes and networks in the neural architecture for language: Broca's region and beyond. *Curr Opin Neurobiol*. 2014;28:136-41. **[Crossref]**
12. Catani M. From Hodology to Function. *Brain*. 2007;130(3):602-605. **[Crossref]**
13. Saur D, Kreher B W, Schnell S, Kümmerer D, Kellmeyer P, Vry M S, Umarova R, Musso M, Glauche V, Abel S, Huber W, Rijntjes M, Hennig J, Weiller C. Ventral and dorsal pathways for language. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(46):18035-18040. **[Crossref]**
14. Catani M, Mesulam M. The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: history and current state. *Cortex*. 2008;44(8):953-961. **[Crossref]**
15. Hickok G, Poeppel D. Neural Basis of Speech Perception. In: Hickok G, Small S L. *Neurobiology of Language*. Elsevier; 2016: 299-310. **[Crossref]**
16. Fujii M, Maesawa S, Ishiai S, Iwami K, Futamura M, Saito K. Neural Basis of Language: An Overview of An Evolving Model. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016;56(7):379-386. **[Crossref]**
17. Catani M, Jones D K, Donato R, Ffytche D H. Occipito-temporal Connections in the Human Brain. *Brain*. 2003;126(9):2093-2107. **[Crossref]**
18. Mummery C J, Patterson K, Wise R J, Vandenberghe R, Price C J, Hodges J R. Disrupted Temporal Lobe Connections in Semantic Dementia. *Brain*. 1999;122(1):61-73. **[Crossref]**
19. Friederici A D. Pathways to Language: Fiber Tracts in the Human Brain. *Trends Cogn Sci*. 2009;13(4):175-81. **[Crossref]**
20. Grossman M, McMillan C, Moore P, Ding L, Glosser G, Work M, Gee J. What's in a name: voxel-based morphometric analyses of MRI and naming difficulty in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and corticobasal degeneration. *Brain*. 2004;127(3):628-649 **[Crossref]**
21. Lu L H, Crosson B, Nadeau S E, Heilman K M, Gonzalez-Rothi L J, Raymer A, et al. Category-specific naming deficits for objects and actions: semantic attribute and grammatical role hypotheses. *Neuropsychologia*. 2002;40(9):1608-1621. **[Crossref]**
22. Catani M, Allin M P G, Husain M, Pugliese L, Mesulam M M, Murray R M et al. Symmetries in human brain language pathways correlate with verbal recall. *PNAS*. 2007;104(43):17163-17168 **[Crossref]**
23. Schmahmann J D, Pandya D N, Wang R, Dai G, D'Arceuil H E, de Crespigny A J, Wedeen V J. Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain*. 2007;130(3):630-653 **[Crossref]**
24. Dick A S, Tremblay P. Beyond the arcuate fasciculus: consensus and controversy in the connectional anatomy of language. *Brain*. 2012;135(12):3529-3550. **[Crossref]**
25. Fiez J A, Raichle M E, Miezin F M, Petersen S E, Tallal P, Katz W F. PET Studies of Auditory and Phonological Processing: Effects of Stimulus Characteristics and Task Demands. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 1995;7(3):357-375. **[Crossref]**
26. Heim S, Opitz B, Friederici A D. Distributed cortical networks for syntax processing: Broca's area as the common denominator. *Brain and Language*. 2003;85(3):402-408. **[Crossref]**
27. Zatorre R J, Meyer E, Gjedde A, Evans A C. PET Studies of Phonetic Processing of Speech: Review, Replication, and Reanalysis. *Cerebral Cortex*. 1996;6(1):21-30. **[Crossref]**

28. Heim, S, Opitz B, Friederici A D. Broca's area in the human brain is involved in the selection of grammatical gender for language production: evidence from event-related functional magnetic resonance imaging. *Neuroscience Letters*. 2002;328(2):101-104. **[Crossref]**
29. Hickok G, Poeppel D. The cortical organization of speech processing. *Nat Rev Neurosci*. 2007; 8:393-402. **[Crossref]**
30. Catani M, Jones D K, Ffytche D H. Perisylvian language networks of the human brain. *Annals of Neurology*. 2005;57(1):8-16. **[Crossref]**
31. Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*. 2008;44(8):1105-1132. **[Crossref]**
32. Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. *Brain*. 1965;88(2):237-94. **[Crossref]**
33. Blank S C, Scott S K, Murphy K, Warburton E, Wise R J S. Speech production: Wernicke, Broca and beyond. *Brain*. 2002;125(8):1829-1838 **[Crossref]**
34. Lopez-Barroso D, Catani M, Ripollés P, Dell'Acqua F, Rodríguez-Fornells A, de Diego-Balaguer R. Word learning is mediated by the left arcuate fasciculus. *PNAS*. 2013;110(32):13168-13173 **[Crossref]**
35. Schulz L. The origins of inquiry: inductive inference and exploration in early childhood. *Trends in Cognitive Sciences*. 2012;16(7):382-389, **[Crossref]**
36. Catani M, Dawson M. Language Processing, Development and Evolution. In: Conn P M. *Conn's Translational Neuroscience*. *Academic* Press; 2017. p. 679-692. **[Crossref]**
37. Skipper J I, Small S L. fMRI Studies of Language. In: Brown, K. *Encyclopedia of Language & Linguistics* (Second Edition). Elsevier; 2006. p. 496-511. **[Crossref]**
38. Newhart M, Trupe L A, Gomez Y, Cloutman L, Molitoris J J, Davis C et al. Asyntactic comprehension, working memory, and acute ischemia in Broca's area versus angular gyrus. *Cortex*. 2021;48(10):1288-1297. **[Crossref]**
39. Perani D, Saccuman M C, Scifo P, Anwander A, Spada D, Baldoli C et al. Neural language networks at birth. *PNAS*. 2011;108(38):16056-16061. **[Crossref]**
40. Baddeley A. *Working Memory, Thought and Action*. Oxford University Press; 2007. **[Crossref]**
41. Race D S, Ochfeld E, Leigh R, Hillis A E. Lesion analysis of cortical regions associated with the comprehension of Nonreversible and Reversible yes/no questions. *Neuropsychologia*. 2012;50(8):1946-53. **[Crossref]**
42. Wilson S M, Saygın A P, Sereno M I, Lacoboni M. Listening to speech activates motor areas involved in speech production. *Nature Neuroscience*. 2004;7(7):701-2. **[Crossref]**
43. Skipper J I, Nusbaum H C, Small S L. Listening to talking faces: motor cortical activation during speech perception. *Neuroimage*. 2005;25(1):76-89. **[Crossref]**
44. Kohler E, Keysers C, Umiltà M A, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G. Hearing Sounds, Understanding Actions: Action Representation in Mirror Neurons. *Science* 297(5582):846-8. **[Crossref]**
45. Risolatti G, Arbib M A. Language within our grasp. *Trends in Neurosciences*. 1998;21(5):188-194. **[Crossref]**
46. Hickok G, Poeppel D. Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition*. 2004;92(1-2):67-99. **[Crossref]**
47. Liberman A M, Mattingly I G. The motor theory of speech perception revised. *Cognition*. 1985;21(1):1-36. **[Crossref]**
48. Kinoshita M, de Champfleur N M, Deverdun J, Moritz-Gasser S, Herbet G, Duffau H. Role of fronto- striatal tract and frontal aslant tract in movement and speech: an axonal mapping study. *Brain Struct Funct*. 2015;220:3399-3412. **[Crossref]**
49. Peele T L. *The Neuroanatomic Basis of Clinical Neurology* (Third Edition). McGraw-Hill, New York; 1977.
50. Brown J W. *Aphasia, Apraxia and Agnosia. Clinical and theoretical aspects*. Third printing. Charles C Thomas; 1972.
51. Murdoch BE. *Acquired speech and language disorders*. Chapman and Hall, London; 1990. **[Crossref]**
52. Adams RA, Victor M. *Principles of Neurology*, 3rd edition. New York, McGraw-Hill; 1985.
53. Bernal B, Ardila A. The role of the arcuate fasciculus in conduction aphasia. *Brain*. 2009;132(9):2309-2316. **[Crossref]**
54. Lebel C, Beaulieu C. Lateralization of the arcuate fasciculus from childhood to adulthood and its relation to cognitive abilities in children. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(11):3563-73. **[Crossref]**
55. Ross ED. Nonverbal aspects of language. *Neurological Clinics of North America* 1993;11(1):9-25. **[Crossref]**
56. Gazzaniga MS. The Split Brain Revisited. *The Brain. The Scientific American Book*. New York, The Lyons Press; 1999. p.129-139.
57. DeJong RN, Russell N. *The Neurological Examination: Incorporating the fundamentals of neuroanatomy and neurophysiology*, 4th edition. Harper and Row Publishers, Inc.; 1979.
58. Spreen O, Strauss E. *A Compendium of neuropsychological tests*. New York, USA. Oxford University Press; 1991.
59. Öktem Ö. Nöropsikolojik testler ve nöropsikolojik değerlendirme. *Türk Psikoloji Dergisi*. 1994;9(33):33-44.
60. Tanrıdağ O. *Afazi*. Nobel Tıp Kitapevi; 1995.

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 8.4
PRAKSİ

Ayşe Deniz ELMALI
Barış KORKMAZ

DOI: 10.5152/83084

Praksi

Praxis

BÖLÜM HAKKINDA

Apraksi, öğrenilmiş motor hareketlerin düzgün veya hiç yapılamaması olarak tanımlanır. Bir tarağın algılanması gnozi olarak tanımlanırken, kişinin tarağı kullanarak saçını taraması praksi olarak adlandırılır. Apraksi genellikle edinsel nedenli bozuklukları ifade ederken, gelişimsel nedenli bozukluklar için gelişimsel dispraksi terimi kullanılır. Apraksiden söz edebilmek için hastada kaba nöromotor kusur, görme sorunu, serebellar bozukluk, duyu kaybı veya ağır afazi olmamalıdır. Öncelikle ayrıntılı bir nörolojik muayene ile apraksi ile karışabilecek diğer defisitlerin dışlanması gerekir. Bunun ardından praksi muayenesinde pantomim, taklit ve obje kullanma gibi farklı yöntemler kullanılır.

Başlıca karşılaşılan apraksi tipleri; deneyim ile kazanılmış olan kinetik formüllerin bozulması sonucunda hareket hızı, akıcılığı ve inceliğinin kaybolduğu motor apraksi, bir fikir ve eylemi oluşturmak üzere motor sistemin dizgelerini harekete geçirme yeteneğinin bozulduğu ve komut veya taklitle hareket dizisinin yanlış gerçekleştirildiği ancak alet kullanımının korunduğu ideomotor apraksi, eylemin nasıl yapılacağının zihinsel şablonlarının ve planlamasının bozulduğu, dizi hareketlerin basamaklarının sırasıyla gerçekleştirilemediği ideasyonel apraksi, korpus kallosum lezyonlarında baskın olmayan uzuvda görülen kallozal apraksi, manyetik yürüyüş ile karakterize yürüme apraksisi, reaktif konuşmanın korunduğu, istemli konuşmanın bozulduğu konuşma apraksisi, yüz, dil, çiğneme ve farenks kaslarının istemli kontrolünün bozulduğu oral-bukkal-lingual apraksi, hastanın giyinmeyi başaramadığı giyinme apraksisi, iki boyutlu resimlerin ve üç boyutlu şekillerin kopyalanmasının ve yapılandırılmasının bozulduğu konstrüksiyonel apraksi, amaca yönelik istemli göz hareketlerinin kontrolünün bozulduğu okülomotor apraksidir.

Anahtar kelimeler: Apraksi, dispraksi, ideasyonel, ideomotor, motor

ABOUT the CHAPTER

Apraxia is defined as the inability of performing previously learned motor movements correctly or at all. Recognizing a comb is defined as gnosis, while using the comb to brush hair is termed praxis. Apraxia generally refers to acquired disorders, whereas problems of developmental origin are called dyspraxia. To diagnose apraxia, one must exclude gross neuromotor defects, visual problems, cerebellar disorders, sensory loss, or severe aphasia. Initially, a detailed neurological examination is performed to exclude other deficits and then praxis examination is performed, involving various methods such as pantomime, imitation, and object use.

The main types of apraxia include motor apraxia, where the speed, fluency, and precision of movements are lost due to the disruption of kinetic formulas; ideomotor apraxia, where the ability to activate motor system strings in response to an idea is impaired, leading to incorrect execution of movements upon command or imitation, although object use is preserved; ideational apraxia, where the mental templates and planning of how to perform an action are disrupted, leading to an inability to sequentially perform complex series of movements; callosal apraxia, seen in corpus callosum lesions and affects the non-dominant limb; gait apraxia, characterized by magnetic gait; speech apraxia, where volitional speech is impaired while reactive speech remains intact; oral-buccal-lingual apraxia, where the voluntary control of facial, tongue, chewing, and pharyngeal muscles is impaired; dressing apraxia, where the patient cannot properly execute dressing actions; constructional apraxia, where the ability to copy two-dimensional drawings or construct three-dimensional structures is impaired; and oculomotor apraxia, where the control of purposeful voluntary eye movements is impaired.

Keywords: Apraxia, dyspraxia, ideational, ideomotor, motor

Yunanca olumsuzluk ön eki olan "a-" ve aksiyon anlamına gelen "πρᾶξις: praxis" kelimelerinin birleşimi olan apraksi, öğrenilmiş motor hareketlerin düzgün ya da hiç yapılamaması olarak tanımlanmaktadır. Eğer hastada kaba nöromotor bir kusur, görme so-

Ayşe Deniz Elmalı[1]
Barış Korkmaz[2]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: denizelmali@yahoo.com
bkorkmaz@istanbul.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Elmalı AD, Korkmaz B. Praksi. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 107-111. Cilt I.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

runu, serebellar bozukluk, duyu kaybı yoksa, ağır bir afazi de eşlik etmiyorsa; buna karşın daha önceden öğrenilmiş ve yapılabilen bir hareketi planlamaya ve beceriye ait bir kusur varsa apraksiden söz edilir. Bir nesne olarak tarak örnek alındığında, tarağın algılanma-tanımlanma süreci gnozi olarak ifade edilebilirken, kişinin tarağı eline alıp saçını tarama eylemini gerçekleştirmesi praksi olarak nitelendirilecektir.

Genellikle edinsel nedenli bozuklukları ifade etmek için apraksi, gelişimsel nedenli olanları için ise gelişimsel dispraksi terimi kullanılır. Çocuklarda doğuştan itibaren var olan benzeri sorunlar halk arasında beceriksiz çocuk, sakar çocuk diye nitelenir ve profesyoneller arasında ince motor koordinasyon sorunu, el-göz koordinasyonu sorunu, gelişimsel koordinasyon sorunu gibi farklı başlıklar altında incelenir.

Muayene

Öncelikle ayrıntılı bir nörolojik muayene ile apraksi ile karışabilecek diğer defisitlerin dışlanması gerekir. Bunun ardından praksi muayenesinde pantomim, taklit ve obje kullanma gibi farklı yöntemler kullanılır. Apraksi, başlıca nesne kullanımını gerektiren (transitive: geçişli) ya da beden aracılığı ile ifade edilen (intransitive: geçişsiz), daha çok jestlerle ilgili eylemlerin bozulması şeklinde görülür. Apraksede muayene aşamaları aşağıdaki gibidir:

- **Pantomim:** Kişiye sözlü bir emir verilerek bir eylemi, sıklıkla da bir jesti yerine getirmesi istenir. Örneğin elini yumruk yap, selam ver gibi (geçişsiz hareketler). Ardından da gerçek obje olmadan onun nasıl kullanılacağını göstermesi beklenir. Örneğin dişlerini fırçalıyormuş gibi, saçını tarıyormuş gibi yapması istenir (geçişli hareketler).
- **Taklit:** Hekimin yaptığı hareketleri, genellikle de el ile yapılan hareketleri taklit etmesi istenir.
- **Jest bilgisi:** Hekim hastaya çeşitli hareketler göstererek ne amaçla yapıldıklarını ve düzgün yapılıp yapılmadıklarını sorar.
- **Sekansiyel (birbirini izleyen) hareketler:** Hekim hastadan ardışık basamaklardan oluşan bir komut dizisini göstermesini ister (örneğin bir sandviç hazırlayın, bir mektup yazıp göndermek için hazırlayın gibi).
- **Uzuv kinetik hareketler:** Parmak vurma, baş parmak ile diğer parmak uçlarına sırayla dokunma, bozuk parayı parmaklar arasında yuvarlama
- **Gerçek obje kullanımı, kavramsal bilgi:** Kişiye gerçek objeler veya resimleri gösterilerek nasıl kullanıldığını göstermesi istenir.
- **Gerçek obje kullanımı:** Kişiden kendisine sunulan gerçek objeleri nasıl kullandığını göstermesi istenir. (Örneğin vücut üzerinde-diş fırçalama, vücut haricinde-tornavida kullanma)

Yüz, kol ve bacaklar hem sağ hem de sol tarafta ayrı ayrı muayene edilir. Muayene esnasında tek tek izole hareket ve seri hareketler yaptırılır. Sistematik ve hedefe yönelik muayene için çizelgeler kullanılabilir.

Muayene esnasında sıkça gözlenen sorunlar şunlardır:

Taklit muayenesi esnasında kişi nesneyi hayal etmek yerine kendi vücut parçasını kullanır; örneğin diş fırçası yerine parmağını kullanma, tarak yerine parmaklarını saçlarında gezdirmek gibi. Yaşlılarda ve çocuklarda bu durum normaldir. Bir diğer sorun pantomimde hayali nesnenin yanlış düzlemde kullanılmasıdır, örneğin kişi makası yatay kullanır gibi yapabilir veya eklem hareketleri yanlış olabilir, ya da tornavida kullanırken omuz ekleminden kolunu döndürür. Bunların yanı sıra harekete başlamada gecikme izlenebilir veya persevere hareketler eşlik edebilir.

Apraksi Tipleri

Apraksinin patofizyolojisini anlamak için öncelikle normal praksi sürecinin hangi bölgelerle ilişkili olduğuna ve nasıl şekillendiğine değinmek gerekir.

Hareketler 4 sistemin eşgüdüm içinde sağlıklı çalışmasını gerektirir. Bunlar; **piramidal** (motor ve premotor), **ekstrapiramidal, serebellar** ve **duysal** sistemlerdir. Hareketin zihinde hazırlanması, başlatılması, planlanması ve öğrenilmesi premotor alan (BA 6) ile ilişkilidir. Bu bölge ayna nöronlardan zengindir. Lateral ve medial kısımları ayırt edilir. Lateral premotor alan belli bir göreve bağlı görsel ve duysal diğer uyaranların hareketi nasıl yönlendireceğini belirlemede etkindir. Tutma ve ulaşma hareketleri için ayrı nöron grupları bulundurur. Medial premotor alanda ise suplementer ve presuplementer alanlar seçilir. Presuplementer alan belirli bir dizgeyi uygulamanın öğrenilmesi ve zihinsel provasının yapılması ile ilişkilidir. Suplementer alan da hali hazırda öğrenilmiş bir hareketin dizgesi ile ilgili motor programları sağlar. Öznenin içsel olarak kendiliğinden başlattığı hareket dizileri suplementer alanla ilgilidir. Yeterli hakimiyet ve yeti kazandıktan sonra görev performansının nöral kontrolü suplementer alandan *primer motor* kortekse kayar. Primer motor korteks değişik beden kısımlarının bağımsız hareketinin sağlanabilmesi açısından çok önemlidir.

Praksi ile ilgili devreleri anlamak için premotor alanlara girdileri tanımak gerekir. Premotor alanların başlıca girdileri 4 grupta toplanır. Birincisi ***parietal lobda prekuneustur*** (BA 5/7). Bu bölge kinestetik bir harita içerir, ekstremite hareketlerinin mekanda izleyeceği koordinatlara ait proprioseptif veya somatosensoryel bilgiyi kodlar. İkinci grupta yer alan ***sağ hemisfer homolog Broca alanı*** (BA 44/6) motor dizileme, ***dorsolateral prefrontal*** lob (BA 46) ise çalışma belleği ile ilgilidir. Mekandaki nesnelerin yerini akılda tutmayı, anımsamayı sağlar. Duysal girdi yokluğunda bir tasarıda bulunmak içsel dikkat süreçleri ile mümkündür. Bu da posterior insula ve anterior singulumda özgül etkinleşme ile kanıtlanır.[1] ***Sağ singulat motor alan*** (singulat sulkus) hareket niyetinin ve motor kaynakların aktarılması ile ilgilidir. Üçüncü girdi hedefi ***bazal ganglionlar*** olup hareketin yumuşaklığını, akıcılığını, canlılığını sağlar. Bunun için gerekli tonus değişikliklerini, uygulanacak kuvveti, hareketin başlama ve bitiş anlarını, otomatikliğini belirler. Son olarak ***serebellum*** koordinasyonu ve dengeyi sağlar. Motor etkinlik üstüne dikkati düzenler. Milisaniyeler düzeyinde zaman algısını lateral serebellum sağlarken saniye ve dakika düzeyindeki algıda bazal ganglionlar etkilidir.

Apraksinin değişik klinik tipleri vardır. Apraksi tipleri genel hatları ile Tablo 1'de özetlenmiştir.

Motor apraksi: "Limb-kinetik" apraksi (anterior apraksi) olarak da bilinen bu tabloda deneyim ile kazanılmış olan kinetik formüller bozulması sonucunda hareket hızı, akıcılığı ve inceliği kaybolur. Sol frontal-anterior parietal /suplementer motor alan lezyonları veya premotor alan lezyonlarında izlenir. Tek taraflıdır ve lezyonun kontralateralindeki ekstremitede açığa çıkar.

Tablo 1. Apraksi tiplerinin özellikleri

Apraksi Tipi	Emirle	Taklitle	Gerçek nesne	Sıralı Eylemler	Lokalizasyon
İdeomotor	Bozuk	Bozuk	Kısmen bozuk	Normal	Dominant parietal lob, supramarginal girus
İdeasyonel	Normal	Normal	Normal / Bozuk	Bozuk	Sol retrorolandik bölge / sol parietal lob (angüler girus)
Disosiyasyon	Bozuk	Normal	Normal	Bozuk	Modalite-eye bağlı değişken lezyonlar
Kavramsal	Bozuk	Normal	Bozuk	Bozuk	Sol hemisferi içeren yaygın posterior lezyonlar ve süreçler
Limb kinetik	Sol	Sağ el beceriksiz Sol el kallozal apraksik			Sol premotor veya suplementer bölge
	Sağ	Sağ el normal Sol el bozuk (sakar)			Sağ premotor veya suplementer bölge

İdeomotor apraksi: Bir fikir ve eylemi oluşturmak üzere motor sistemin dizgelerini harekete geçirme bozulmuştur. Komut verildiğinde veya imitasyonla hareket dizisini yanlış gerçekleştirir ancak gerçek nesne verildiği zaman komut veya taklitle yapabildiklerinden daha iyi yaparlar. Dolayısıyla nesneden bağımsız hareketleri gerçekleştirmede zorlukları vardır. Sol taraflı lezyonlarda görülür, parietal formu inferior parietal lob lezyonlarında izlenir. Bu tip aprakside hastanın kendisinin veya diğerlerinin motor performansındaki bozuklukları algılayışı da bozulur. İdeomotor apraksinin diskonneksiyon sebebiyle ortaya çıkan versiyonunda ise sağlam bir parietal alanın, primer motor korteks ile bağlantıları kesintiye uğramıştır. Parietal varyanttan farklı olarak hastaların jestleri tanıması korunmuştur.

İdeasyonel apraksi: Eylemin nasıl yapılacağının zihinsel şablonları ve buna bağlı planlaması bozulur. Bu nedenle kompleks dizi hareketlerin sırası bozulur, basamakları birer birer bağımsız olarak gerçekleştirmek mümkünse de hareket akışının tüm basamakları peş peşe yapılamaz.

Kallozal apraksi: Korpus kallosum lezyonlarında ortaya çıkar. Genelde baskın olmayan el ile sınırlı bir apraksi tablosudur. Belli hareketler yapılması için sol hemisferden kaynaklanan sözel komutlar sol ele ulaşamaz ve beceriksiz hareketler oluşur. Kallozektomili hastalarda ortaya çıkan "yabancı el" fenomeni de bu tabloya iyi bir örnektir. Bu durumda dispraksik el normal elin başlayan bir hareketini önlemeye çalışır.

Yürüme apraksisi: Manyetik yürüyüş ile karakterizedir. Meziyal frontal korteks lezyonlarında izlenir. Sentrum semiovalede bilateral subkortikal infarktlar gibi hasarlarda ve hidrosefali gibi tablolarda frontal lob meziyal alandan çıkıp farklı alanlara giden liflerin ventrikül önünden geçerken gerilmeleri gibi durumlarda ortaya çıkabilir.

Konuşma apraksisi: Reaktif konuşma hatasız olarak gerçekleştirilir. İstemli, amaçlı konuşma ise yanlışlar içerir. Kişi her seferinde farklı yanlışlar yapar. İlk kelimede gecikme, sınırlı sayıda kelime ile konuşma, sadece birkaç sessiz veya sesli harf oluşturma, hecelerin kelimeler içinde veya arasında ayrılması, seslendirme hataları, bir sesten, heceden veya kelimeden diğerine geçişte zorlanma, basit kelimeleri taklit etmede zorluk, tüm hecelerde eşit vurgu kullanma gibi sorunlar izlenir. Dominant inferior frontal bölge sorumludur.

Oral-bukkal-lingual apraksi: Yüz, dil, çiğneme ve farenks kaslarının refleks ve otomatik fonksiyonları korunmasına karşın istemli kontrolünün bozulmasıdır. Genellikle frontal lezyonlarda ortaya çıkar, motor nöron hastalığı gibi dejeneratif süreçlere de eşlik edebilir.[2]

Giyinme apraksisi: Hastanın giysileri elinde evirip çevirip, bir türlü giyinme eylemini tamamlayamaması ile karakterizedir. Sağ hemisferin posterior yerleşimli lezyonlarında karşımıza çıkar.

Konstrüksiyonel apraksi: Bu apraksi türünde hasta kişi iki boyutlu resimleri kopyalayamaz veya üç boyutlu şekilleri yapılandıramaz. Sağda belirgin olmak üzere bilateral lezyonlarda ortaya çıkar.

Okülomotor apraksi: Amaca yönelik istemli göz hareketlerinin kontrolünde sorun vardır, kişi gözleriyle hareketi ve objeleri takip edemez. Frontal veya parietal göz alanlarını etkileyen lezyonlar, nörogelişimsel, genetik veya nörodejeneratif tablolarda görülür.

Çeşitli dejeneratif nörolojik tablolara eşlik eden apraksi tiplerine dair örnekler Tablo 2'de toplanmıştır.

Tablo 2. Bazı dejeneratif tablolara eşlik eden apraksi tipleri

Nörolojik tanı	**Eşlik eden apraksi tipleri**
Parkinsonizm	Uzuv kinetik
Kortikobazal dejenerasyon	İdeomotor ve uzuv kinetik
Progresif supranükleer palsi	İdeomotor
Progresif görsel mekânsal bozukluk	Oküler apraksi ve giyinme apraksisi
Progresif davranışsal yürütücü bozukluk	Asimetrik apraksi tabloları
Progresif apraksi	Asimetrik uzuv kinetik apraksi, gövde apraksisi
Alzheimer hastalığı	Çeşitli apraksi tabloları
Progresif tutuk afazi	Oral apraksi

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Munzert J, Zentgraf K, Stark R, Vaitl D. Neural activation in cognitive motor processes: comparing motor imagery and observation of gymnastic movements. *Exp Brain Res.* 2008;188(3):437-444. **[Crossref]**
2. Lobo PP, Pinto S, Rocha L, Reimão S, de Carvalho M. Orofacial apraxia in motor neuron disease. *Case Rep Neurol.* 2013;5(1):47-51. **[Crossref]**

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 8.5
GNOSTİK FONKSİYONLAR VE KAYIPLARI

Ayşe Deniz ELMALI
Barış KORKMAZ

DOI: 10.5152/83085

Gnostik Fonksiyonlar ve Kayıpları

Gnostic Functions and Disorders

BÖLÜM HAKKINDA

Agnozi, tanıma yetisinin kaybı olarak tanımlanır. Bu terimin bilimsel araştırmalarda kullanılabilmesi için kişinin uyanıklık problemi, ciddi duyusal ve bellek bozukluğu, ya da anomi bulunmamalıdır. Agnozi çeşitli edinsel, gelişimsel ve konjenital etiyolojilere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Agnoziler genellikle bir duyusal modaliteyi veya o modalite dahilinde daha kısıtlı bir alanı etkiler. Görsel agnoziler en yaygın olanlarıdır. Bunların arasında çeşitli kortikal görsel bozukluklar (kortikal körlük, Anton sendromu, körgörü, kortikal renk körlüğü, renk anomisi, akinetopsi), görsel nesne agnozisi (aperseptif ve asosiyatif görsel agnozi), Kluver Bucy sendromu, prosopagnozi, topografik agnozi ve simültanagnozi tabloları yer alır. Bir diğer grup işitsel tanıma bozuklukları olup bunların içinde kortikal sağırlık, işitsel agnozi, işitsel sözel agnozi (saf kelime sağırlığı), fonagnozi ve amüzi tabloları sayılabilir. Kortikal lezyonlarda tıpkı görsel ve işitsel olduğu gibi somatosensoryel algı bozuklukları da karşımıza çıkar. Bu grupta da taktil agnozi, beden şeması ve mekansal ilişkilerde bozukluklar, ihmal ve Gerstmann sendromu tabloları karşımıza çıkar.

Anahtar kelimeler: Görsel agnozi, işitsel agnozi, somatosensoryel agnozi

ABOUT the CHAPTER

Agnosia is defined as the loss of recognition ability. In order to use this term in scientific research, the individual should not have outstanding issues with alertness, severe sensory and memory disorders, or anomia. Agnosia can arise from various acquired, developmental, and congenital etiologies. Agnosias typically affect a sensory modality or a more restricted area within that modality. Visual agnosias are the most common. Among them are various cortical visual disorders (cortical blindness, Anton syndrome, blindsight, cortical color blindness, color anomia, akinetopsia), visual object agnosia (apperceptive and associative visual agnosia), Kluver-Bucy syndrome, prosopagnosia, topographic agnosia, and simultanagnosia. Another group includes auditory recognition disorders, which comprise of cortical deafness, auditory agnosia, auditory verbal agnosia (pure word deafness), phonagnosia, and amusia. In cortical lesions, somatosensory perception disorders can also occur, similar to visual and auditory ones. This group includes tactile agnosia, disturbances in body schema and spatial relations, neglect, and Gerstmann syndrome.

Keywords: Auditory agnosia, somatosensory agnosia, visual agnosia

Yunanca olumsuzluk ön eki olan "a-" ve bilgi anlamına gelen gnosis kelimelerinin birleşimi olan agnozi (αγνωσία); tanıma yetisinin kaybı olarak tanımlanmaktadır. Agnozi teriminin bilimsel araştırmalarda kullanılabilmesi için bazı ön koşullar bulunmaktadır: kişinin uyanıklık kusuru olmamalı, tanıma bozukluğunu açıklayacak şiddette primer duyusal ve bellek bozukluğu olmamalı, kişi objeyi bir şekilde tanıyabildiğinde isimlendirebilir durumda olmalı yani anomisi olmamalıdır. Ancak hastalarda birden fazla bulgunun bir arada olabileceği göz önünde tutularak, klinik değerlendirme daha esnek ölçütler içerir. Agnozi tablosuna sık yol açabilecek etiyolojiler tablo 1'de özetlenmiştir.

Agnoziler genellikle bir duyusal modaliteyi veya o modalite dahilinde daha kısıtlı bir alanı etkiler. Örneğin görsel agnozisi olan bir birey kendisine gösterilen kalemi tanıyamazken, eline aldığında bunun bir kalem olduğunu ve ne işe yaradığını dile getirebilir. Agnoziler etkiledikleri modaliteye göre isimlendirilir ve sınıflandırılırlar. En sık görsellikle ilgili olarak görülür. Bunun bir nedeni görsel sistemin insanda evrimsel olarak diğer modalitelere oranla daha ön planda olması ve beyinde geniş bir alanda temsil edilmesidir. Diğer bir neden ise görsel sistem ile ilgili daha çok sayıda ve ayrıntılı çalışmalar yapılmış olması nedeniyle bu konudaki farkındalığın fazla olması olabilir.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Ayşe Deniz Elmalı[1]
Barış Korkmaz[2]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: denizelmali@yahoo.com
bkorkmaz@istanbul.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Elmalı AD, Korkmaz B. Gnostik fonksiyonlar ve kayıpları. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 112-117. Cilt I.

Tablo 1. Agnoziye Yol Açabilecek Etiyolojiler	
Edinsel Sebepler – Genelde Sağ Hemisfer Hasarı	Gelişimsel ve Konjenital
Serebrovasküler hastalıklar	Zihinsel engellilik
Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları	Serebral palsi
Anoksik – iskemik hasarlanma	Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu
Dejeneratif Hastalıklar	Öğrenme güçlükleri
CO intoksikasyonu	Nörometabolik hastalıklar
Kafa travması	Turner ve Williams gibi nörogenetik hastalıklar
Diskonneksiyon sendromları	
Demiyelinizasyon	
Tümörler	
Civa zehirlenmesi	

Esasen oksipital lobların yanı sıra temporal ve parietal loblar beynimizde görme ve görmeye dayalı yüksek kortikal işlevlerin gerçekleştiği bölgelerdir. Korteksimizdeki görme alanlarımızdan her biri görsel dünya haritamızın bütününü veya bir kısmını ayrı ayrı içerir. Biz insanlar olarak bakarız, görürüz ve anlarız. Bütün bu sürecin işlemesi, görme alanlarının ve bunların arasında iletişimi sağlayan kanalların sağlıklı çalışmasına bağlıdır. Nöral uyarımları ileten 2 temel yolağın varlığından söz edilmektedir:

İlki oksipital bölgeden parietal bölgeye uzanır, dorsal demet adını verdiğimiz bölümdür, "nerede" yolu olarak da bilinir. Nesnenin diğer nesnelere göre pozisyonunun ve nesnelerin hareketinin değerlendirilmesinde görevlidir. Yani nesnenin ne olduğunu değil, nerede olduğunu değerlendirir. Hareketin algılanmasından, göz hareketlerinin yönlendirilmesinden ve navigasyondan sorumludur. Nesnelere doğru yönelmemizi ve onları takip etmemizi sağlar. Hareketin görsel analizinde ve görsel kontrolünde önemli bir rol oynayan, ekstrastriat yerleşimli bir merkez olan MT (veya diğer adıyla V5) alanının da bu yolak ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.[1]

İkincisi oksipital korteksten temporal kortekse uzanır, ventral demet adını verdiğimiz bölümdür. Bu bölüm nesnenin rengi ve şekli gibi özelliklerin tanınması ile ilişkilidir. Karmaşık manzaraların ve nesnelerin tanımlanması sağlar ve ayrıntılı olarak incelenmesine izin verir. "Ne" yolu olarak da isimlendirilir.

Görsel Algı Bozuklukları

Kortikal görsel bozukluklar

Kortikal körlük, oksipital korteksin yaygın hasarlarında karşımıza çıkabilen tablolardandır. Kortikal körlük tanısının konabilmesi için oküler bir patoloji bulunmamalı, ışık refleksi korunmuş olmalıdır. Bu tablolara sıklıkla altta yatan hastalığın sebep olduğu başka nörolojik bulgular da eşlik eder. Altta yatabilecek muhtemel etiyolojiler tablo 2'de özetlenmiştir.[2]

Anton Sendromu (Körlüğün İnkârı) tablosunda akut gelişen bilateral geniş medyal oksipital lezyonu olan hastalar, görmede sorun yaşadıklarını inkâr edebilir (görsel anozognozi) hatta "gördükleri" hakkında konfabulasyona dayalı ayrıntılı tariflere girişebilirler. Ne "gördüğünü" uzun uzun anlatmakta olan hastanın önündeki duvara doğru yürüyüp çarpması oldukça dramatik bir sahnedir. Her ne kadar algısal bir bozukluk gibi görünse de buradaki esas sorun konuşma ve diğer asosiyasyon alanlarının görsel girdi yokluğunun farkında olmamasıdır. Dolayısıyla duysal girdi eksikliğine karşı bir ihmal tablosu söz konusudur.

Tablo 2. Kortikal Körlük Etiyolojisi[a]	
Geçici	Kalıcı
Travmatik beyin hasarı	Hipoksik – iskemik hasar
Migren	Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES)
Epilepsi nöbeti	Menenjit
Kontrast madde reaksiyonu	Sistemik lupus eritematozus
	Posterior kortikal atrofi
	Heidenhain varyantı Creutzfeldt-Jacob hastalığı

[a]Kirshner HS. Agnosias. In: Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, Newman NJ, eds. Bradley and Daroff's Neurology in clinical practice. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p.127-128 kaynağından uyarlanmıştır.[2]

Körgörü (blindsight) tablosunda kişiler görmediklerini iddia ederler. Aslında bu hastalar gören fakat gördüğünün farkında olmayan kişilerdir. Bu nedenle görsel yeti gerektiren görevlerde tahmine zorlanırlarsa ağırlıklı olarak bir dizi doğru saptamada bulunurlar. Dolayısıyla bu kişiler kendilerine atılan bir topu refleks olarak yakalayabilir, görme alanlarındaki hareket eden bir nesneye doğru dönüp bakabilirler. Eğer görme ile ilgili bilgiler V1 yerine doğrudan alt alanlara giderse bu durum oluşur. V1'deki tüm nöronlar tamamen ölüdür. Bu sendrom "Tersine Anton Sendromu" olarak da adlandırılır.

Renk algısı da birçok merkezin katılımıyla işlenmektedir. Hasarın yerleşimine göre algısal bir sorun olan akromatopsiden renk agnozisine uzanan farklı tablolar görülebilir. Kortikal renk körlüğü (akromatopsi) lingual ve fuziform giruslarda bilateral hasarlarda veya baskın olmayan inferior oksipitotemporal bölge lezyonlarında görülür. Kalkarin korteks korunmuştur. Bu hastalar Ishihara kartlarını okuyamaz, renkleri tonlarına göre sınıflayamazlar.

Özellikle baskın hemisferin inferomedyal oksipital ve temporal bölge lezyonlarında görülen renk agnozisi tablosunda kişi konfrontasyonla renkleri isimlendiremez, ancak Ishihara kartlarını okumak, benzer renkleri birbirleri ile eşlemek gibi fonksiyonların korunmasından da anlaşılacağı üzere temelde renk algısı korunmuştur. Bu yüzden renk anomisi olarak isimlendirilmesini öneren yazarlar da mevcuttur. Lezyonun yeri nedeniyle saf aleksi ve sağ homonim hemianopsi gibi bulguların eşlik etmesi şaşırtıcı değildir.

Nadir bir tablo olan akinetopsi tablosunda hastalar hareketi algılamakta güçlük çekerler. Özellikle MT/V5 (19 ve 37. Brodmann alanlarının birleşme bölgesinde) alanını da içeren ve dorsal yolu etkileyen inmeleri takiben ortaya çıkan bu durumda yaşam kişiler için arka arkaya çekilen fotoğraf karelerinden oluşmuş gibidir. Bu nedenle trafikte karşıdan karşıya geçerken büyük zorluklar çekebilirler.

Görsel nesne agnozisi

Bu duruma yol açacak bir görme keskinliğinde azalma veya ge-

nel entelektüel yeti kaybı olmadığı halde, nesnelerin görsel olarak tanınma yeteneğinde izlenen bozukluk görsel agnozi olarak isimlendirilir.

En sık karşımıza çıkan agnozi tipidir. Nesne tanımada algılama ve asosiyasyon olmak üzere iki faktör rol alır. Algılama (pereption), bir duyusal izlenimin bilinçli olarak algısıdır. Algılamanın içeriğinin daha önce kodlanmış veriler ile ilişkilendirilerek anlamlandırılması ise asosiyasyon olarak isimlendirilir. Bu süreçlerdeki aksamalar sonucunda aperseptif veya asosiyatif görsel agnozi tabloları ortaya çıkabilir. Hem aperseptif, hem de asosiyatif görsel agnozi tablolarına sıklıkla sağ homonim hemianopsi, saf aleksi ve renk-isimlendirmede sorunlar eşlik eder. Lezyonlar genellikle sol oksipital lobda, meziyal kısımda ve korpus kallozumun spleniumunundadır.

i. Aperseptif Görsel Agnozi

Bu hastalarda sorun, görsel şekilleri tanıma bozukluğudur. Karmaşık bir görsel senaryonun temel bileşenlerini birleştirerek bütünü oluşturamazlar. Yürürken nesnelere çarpmadıkları, cisimlere takılmadıkları halde, diğer açılardan körmüş gibi hareket ederler. Gösterilen nesneleri isimlendiremez, resmini çizemez ya da benzer nesnelerle eşleyemezler. İsmi söylenen nesnelere işaret edemezler. Buna karşın, küçük bir ışık kaynağının parlaklığında veya renk tonunda meydana gelen ufak değişiklikleri dahi ayırt edebilirler. Ayrıntılı incelendiğinde görme alanlarının ve görme keskinliklerinin normal olduğu saptanır. Bazı olgular, nesneler hareketsiz kaldıklarında kendileri açısından görünmez hale geldiğini ancak nesne hareket eder etmez o nesneyi arka plandan ayırt edebildiklerini bildirirler.

Kalkarin kortekste veya oksipitotemporal bölgelerdeki bilateral genellikle iskemik lezyonlar bu tabloya yol açabilir. Öte yandan kortikal körlüğün düzelmesi sırasında da bu tablo ortaya çıkabilir. Ekstrastriat görsel yolak pulvinar çekirdek, superior kollikulus ve parietal lobu içermektedir, bu tablonun izlendiği hastalarda ışığın ve hareketin tanımasında rol oynadığı düşünülmektedir.

ii. Asosiyatif Görsel Agnozi

Bu tanım, nesneleri görsel olarak tanıyamasa da resimlerini çizebilen ya da bir dizi nesne arasında doğru nesneyi gösterebilen hastalar için kullanılır. Bu olgulardaalgı kabaca salimdir. Resimlerin tanınması, gerçek nesnelerin tanınmasına kıyasla daha zordur. Asosiyatif görsel agnozi iyileşirken kendisinden daha hafif bir tablo olan optik afaziye doğru açılır. Optik afazi, hastanın nesnenin adını söyleyemese de nesneyi tanıdığını nasıl kullanıldığını açıklayarak kanıtlayabilmesi ile karakterizedir.

Klüver Bucy Sendromu

Her ne kadar bilateral temporal lobektomili maymunlarda tanımlanmış olsa da insanlarda da örnekleri gösterilmiş ilginç bir sendromdur.[3] İnsanlarda ortaya çıkan tablo hayvan modellerinde izlenene göre daha hafiftir. Tipik olarak olgularda genel bir sakinlik hali mevcuttur, apati, hiperfaji ve hiperseksüalite dikkat çeker. Görsel agnozi mevcuttur. Bu yüzden de cisimleri tanımak için ağza götürme davranışı, uygunsuz objeleri yemeye çalışma, artmış cinsel dürtünün yanı sıra kendi türü dışında eşlerle çiftleşme eğilimi ve tehditkâr durumlara tepkisiz kalma şeklinde ilginç bir sendrom ortaya çıkar. İnsanlarda altta yatan etiyolojiler arasında herpes ensefaliti, travmatik beyin hasarı, frontotemporal demans veya geç dönem Alzheimer hastalığı bulunur.

Prosopagnozi

Yüz tanıma bozukluğudur.[4] Hasta, kişileri ancak ses, yürüyüş, postür, giysi gibi özellikleriyle ayırt edebilir. Cinsiyet, ırk, yaş gibi özelliklerin veya duygusal ifadelerin tanınmasında sorun yoktur. Bazen diğer kategorilerde de etkilenme olabilir, örneğin bir kuş gözlemcisi, kuşları birbirinden ayırt edemez hale gelebilir. Tablonun en uç formu kişilerin aynada kendisine bakıp kendi yüzünü tanıyamadığı durumdur. Altta yatan hasar genellikle bilateral veya özellikle sağ oksipito-temporal kortekstedir. Fusiform giruslar, özellikle de sağ fusiform girus yüz tanımada önemli bir rol oynar.[5]

Topografik Agnozi

Hastalar tanıdık çevrelerin konumsal özelliklerini tanımlamada zorluk çeker. Örneğin evin odalarının konumu, iç düzenini tanıyamaz, bir yerden başka bir yere nasıl gidileceğini bilemezler. Kişilerin daha önceden bildikleri alanlarda yol bulmakta güçlük çekebildikleri, bu bölgeleri tanımakta zorlandıkları ve daha önceden maruz kalmadıkları yeni çevrelerde yeni rotaları öğrenemedikleri göze çarpar. Test etmek için Türkiye haritasına belli başlı şehirlerin yerleştirilmesi istenebilir.[6]Buna benzer bir tablo da nirengi noktası agnozisidir. Bu kişiler tanıdık nirengi noktalarını fark etme yeteneklerindeki sorundan ötürü etrafta dolaşırken yollarını bulmakta güçlük çekerler. Bu olguların genelinde sağ temporo-oksipital lezyon vardır.

Simültanagnozi

Simültan-gnozi, eşzamanlı bilme, bir bütünü kavrama anlamına gelir. Simültanagnozide bir tablonun elemanları gayet iyi tanınırken bütünü kavranamaz.[7] Dört yaşında fizyolojik bir simültanagnozi söz konusu olsa da daha sonraki yaşlarda görülen simültanagnozi özellikle sağ hemisfer lezyonlarına bağlıdır. Sol hemisfer lezyonlarında görülen görsel-mekânsal sorunlarda ise simültanagnozide hastanın yaptığı çizimlerin kaba hatlarının doğru olduğu ancak ayrıntıların eksik olduğu görülür.

Simültanagnozi muayenesinde sıklıkla çok sayıda alt birimden oluşan karmaşık şekiller kullanılır, örneğin hastaya Boston tanısal afazi muayenesinin "kurabiye hırsızı" resmi gösterilirse, kişinin tek tek ayrıntıları fark edebildiği, ancak resmin bütününü kavrayamadığı izlenir.

Bilateral parieto-oksipital lezyonlardan kaynaklanan Balint sendromu'nda hastalarda görsel simültanagnozinin yanı sıra, bakış apraksisi (dışardan verilen emirle bakış yönünü değiştirememe ve istemli olarak dikkati yeni bir yere yönlendirme güçlüğü), optik ataksi (bir hedefe bakarak ulaşmada/uzanmada zorluk ve sakarlık) ve azalmış görsel dikkat (periferik görme alanının daha fazla etkilenmesi sonucu rölatif bir tünel görüş söz konusudur) mevcuttur.[8] Bu tablo sıklıkla iskemik hasar ile ortaya çıksa da posterior kortikal atrofi gibi özellikle hemisferlerin posterior kısımlarını etkileyen nörodejeneratif tablolarda da karşımıza çıkabilir.[9]

Sol oksipital bölge lezyonlarında görülebilecek ilginç bir tablo ise saf aleksi (agrafisiz aleksi, saf kelime körlüğü, görsel sözel agnozi)

tablosudur. Bu hastalar tek tek harfleri ayırt edebilseler de kendi yazdıkları da dahil olmak üzere yazılı bir metni okuyamazlar. Ancak yazı yazabilir ve yazılı bir metni kopyalayabilirler. Saf aleksi, sözcüğün bir bütün olarak görsel imgesini sağlayan sol fusiform girusta özelleşmiş bir bölgenin hasarlanması, bu bölgenin görsel girdiler ile bağlantısının kopması, kısa süreli hafızada bozukluk veya bir simültanagnozi tablosu sebebi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir.

İşitsel Tanıma Bozuklukları

İşitme, periferik işitme organlarından gelen uyaranların, koklear nükleuslardan primer ve sekonder işitme alanlarına (41. ve 42. alanlar) aktarılması ve merkezi sinir sisteminde işlemlenmesi ile gerçekleşir. Bu sayede sesin yönü belirlenir, zamansal özellikler çözümlenir, frekans, faz ve şiddet özellikleri çözümlenir, işitsel hafıza işlenir ve işitsel dikkat yönlendirilir. Bu süreçteki işlemlerden birinin veya birkaçının bozulması işitsel işlemleme/tanıma bozukluğu olarak isimlendirilir. İşitsel tanıma bozuklukları tam bir kortikal sağırlıktan, sadece spesifik sesleri tanımaya uzanan bir spektrumda karşımıza çıkar. Hasar çoğunlukla özellikle de Heschl girusunu da içerecek şekilde bilateral temporal alanlardadır.

Kortikal Sağırlık

Primer işitme alanının bilateral hasarına bağlı olarak ortaya çıkar. Bu nadir tablo total işitme kaybını taklit eder.

İşitsel Agnozi

İşitsel agnozide hasta seslerin saptanması ve tanınmasında, yani duyulan sesin ne sesi olduğunu belirlemede sorun yaşar. Genellikle bilateral hasar sonucu izlense de literatürde tek taraflı hasar sonucu ortaya çıkan bir vaka da bildirilmiştir.[10]

İşitsel Sözel Agnozi (Saf Kelime Sağırlığı)

Odyometrik incelemeler normal olmasına karşın hasta fonetik örüntüleri tanıyamadığı için konuşma seslerini ayırt etmekte zorlanır. Kişi konuşulan dili anlamaz, konuşmaların uğultu gibi, yabancı bir dil gibi olduğundan yakınır. Anlama bozukluğuna ikincil olarak tekrarlama bozuktur, bu durum anlamanın korunabildiği iletim tipi afazilerle karıştırılmamalıdır. Örneğin çevresel seslerin algılanmasında, okumada, yazmada ve konuşmada etkilenme olmaz. Yazılı iletişim kurulabilir. Konuşma hızının yavaşlatılması veya dudak okuma gibi stratejiler hastanın anlamasını kolaylaştırabilir.

Fonagnozi

Prosopagnozinin işitsel analoğudur. Kişi daha önceden tanıdığı kişilerin seslerini tanıyamaz.

Amüzi (Müzik Agnozisi)

Müzik algısı her iki temporal hemisferde birlikte işlenen oldukça karmaşık bir olgudur. Temporal lob lezyonlarında müzik algısının çeşitli komponentlerinde (tını, melodi, ritim vb.) bozulmalar meydana gelebilir.

Somatosensoryel Algı Bozuklukları

Kortikal lezyonlarda tıpkı görsel ve işitsel agnozilerde olduğu gibi somatosensoryel sorunlar da izlenebilir. Bu bağlamda vücut şeması ve uzaysal ilişkilerden objelerin tanınmasına birçok aşamada sorunlar ortaya çıkabilir.

Taktil agnozi

Dokunma duyusunda herhangi bir bozukluk olmadığı halde hastalar dokundukları nesneleri tanıyamaz. Daha nadir olarak hastalar dokundukları cismin şeklini ve özelliklerini tarif edebilir ancak objenin ne olduğunu saptayamazlar. Oysa nesneyi gördüklerinde veya sesini duyduklarında ne olduğunu söyleyebilirler. [11]

Beden Şeması ve Mekansal İlişkilerde Bozukluklar

Beden şeması, vücutla ilgili somatosensoryel ve görsel girdilerin birbirini destekleyen etkileşimi ve sistematizasyonu sonucunda oluşturulan zihinsel bir haritadır. 12 Mekansal gnozi ile de ilişkili olan topografik agnozi hususuna üstte değinilmiştir.

Görsel Dikkat: Tek Taraflı Görsel İhmal

Genellikle sağ hemisfer hasarında ortaya çıkan bu tabloda kişiler sol görme alanını ihmal ederler, örneğin sol taraflarına konulmuş bir salata tabağını yemeyi unutabilirler, yatak başında muayene edilirken hekim eğer sol taraflarında duruyorsa ona dikkat etmezler. Buna benzer bir durum hemianopik hastalarda da görülmekle birlikte, hemianopik hastalar postüral ayarlamalarla bu tip görsel defektlerini telafi edebilirler; dolayısı ile görmedikleri tarafa karşı kalıcı bir dikkatsizlik göstermezler.[13]

Duysal uyaranlara yönelme cevabına parietal lobların her ikisi de aracılık eder. Hemisferler, o esnada kullanılan ekstremitenin kendi duyusal yarı-alandan bağımsız olarak karşıt taraflarındaki uzay yarısındaki harekete aracılık ederler. Bununla birlikte, sol parietal lob esas olarak sağ uzay yarısındaki uyaranlarla ilgilenir. Ancak sağ hemisfer her iki uzay yarısından gelen uyaranları işleyerek bu dikkate dayalı görevde daha önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir.[6]

Nihayetinde de, sağ hemisfer lezyonları, yarı-ihmale sol hemisfer lezyonlarına kıyasla çok daha kolaylıkla neden olur. Muhtemelen yine aynı sebepten de, hastanın bariz bir sol hemipareziyi veya tümden herhangi bir hastalığı olduğunu inkar ettiği bir tablo olan anozognozi sağ parietal veya frontoparietal bölgelerdeki geniş lezyonlara sıklıkla eşlik eder. Hemipleji inkarına ihmal sıklıkla iştirak eder. Kimi hastalar hemiplejik uzuvlarının kendilerine ait olduğunu dahi fark etmez (ototopagnozi) ve bu uzvun kime ait olduğu sorulduğunda da konfabulasyon yaparak cevap verirler. Örneğin bu uzvun doktora ait olduğunu söylerler (somatoparafreni). Vücudun bir kısmına, örneğin bir uzva karşı farkındalığın kaybolduğu bir diğer tablo da asomatognozi olarak isimlendirilir ve bu kişilerde de somatoparafreni görülebilir.

Yukarıda tarif edilenlerin aksine, ampüte edilmiş, artık var olmayan bir uzuvda hissedilen öncelikle ağrı olmak üzere tüm hisler fantom ekstremite fenomenleri olarak adlandırılır. Bir problemin varlığını farkedip bu durumdan söz etmeye ancakbu bahsi geçen problem nedenle endişe duymama durumu ise anozodiafori olarak isimlendirilir.[1]

Gerstmann Sendromu

Parmak gnozisi, görsel girdi olmadan parmakları tanıma bece-

risidir ve sayısal becerilerle ilişkili olabileceğine dair yayınlar mevcuttur.15 Sağ-sol ayrımı da beynin olgunlaşması ile gelişen bir süreçtir, çocuk ilk olarak egosantrik bir biçimde sağ-sol ayrımı yapabilmeye başlar, sonrasında ise allosantrik bakış açısının da gelişmesiyle genel bir sağ-sol ayrımı yapılabilir hale gelinir.[16]

Gerstmann sendromu parmak agnozisi, sağ-sol dezoryantasyonu, agrafi ve akalküli ile karakterize bir sendromdur. Baskın hemisferin angüler ve supramarginal giruslarındaki lezyonlar için karakteristik olduğu bildirmiştir. Okul çağı çocuklarının bir kısmında, gelişimsel süreçte bir dönem fizyolojik bir Gerstmann sendromuna benzer tablo izlenebilir.[17]

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Atkinson J. The Davida Teller Award Lecture, 2016. *Journal of Vision*, 2017;17(3):26:1-24. **[Crossref]**
2. Kirshner HS. Agnosias. In: Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, Newman NJ, eds. *Bradley and Daroff's Neurology in clinical practice.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p.127-128.
3. Trimble MR, Mendez MF, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms from the temporolimbic lobes. In: Salloway S, Malloy P, Cummings JL, eds. *The neuropsychiatry of limbic and subcortical disorers*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1997. p.123-133.
4. Boeri R, Salmaggi A. Prosopagnosia. *Current opinion in Neurology,* 1994;7:61-64. **[Crossref]**
5. Spreen O, Risser AH, Edgell D. *Developmental Neuropsychology*. New York: Oxford University Press;1995. p.471-496. **[Crossref]**
6. Benton A. Visuoperceptive, visuospatial, and visuoconstructive disorders. In: Heilman KM, Valenstein E, eds. *Clinical Neuropsychology.* Oxford University Press; 1979. p.186-231.
7. Farah MJ, Feinberg TE. Visual object agnosia. In: Feinberg TE, Farah MJ, eds. *Behavioral Neurology and Neuropsychology*. New York: McGraw-Hill; 1997. p.239-245.
8. Hecaen H, Albert ML. *Human neuropsychology*. New York: John Wiley; 1978.
9. Kirshner HS, Lavin PJ. Posterior cortical atrophy: a brief review. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2006;6(6):477-480. **[Crossref]**
10. Saygin AP, Leech R, Dick F. Nonverbal auditory agnosia with lesion to Wernicke's area. *Neuropsychologia*, 2010;48(1):107-113. **[Crossref]**
11. Bottini G, Cappa SF, Sterzi R, Vignolo LA. Intramodal somaesthetic recognition disorders following right and left hemisphere damage. *Brain*, 1995;118 (Pt 2):395-399.
12. Berlucchi G, Aglioti S. The body in the brain: neural bases of corporeal awareness. *Trends Neurosci*, 1997;20(12):560-564.
13. Heilman KM, Watson RT, Valenstein E. Neglect :clinical and anatomic aspects. In: Feinberg TE, Farah JM, eds. *Behavioral Neurology and Neuropsychology.* New York: Mc-Graw-Hill;1997. p.309-319.
14. Hier DB, Gorelick PB, Shindler AG. *Topics in Behavioral Neurology and Neuropsychology.* Stoneham: Butterworths;1987.
15. Noël MP. Finger gnosia: a predictor of numerical abilities in children?, Child Neuropsychology: *A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 2005;11:5:413-430. **[Crossref]**
16. Campbell M, Klonoff C, Klonoff H. Right and left orientation in children aged 5 to 13 years. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1990;12:4:459-466. **[Crossref]**
17. Sidhu R, O'Banion DD, Hall C. Autism and Other Neurodevelopmental Disabilities. In: Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, Newman NJ, eds. *Bradley and Daroff's Neurology in clinical practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p.1378.

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 8.6
DİSKONNEKSİYON BOZUKLUKLARI

Meliha Beste UYSAL
Barış KORKMAZ

DOI: 10.5152/83086

Diskonneksiyon Bozuklukları

Disconnection Syndromes

BÖLÜM HAKKINDA

Beynin birlikte bir organizasyon halinde çalışan farklı bağlantılarının kopukluğu ile ortaya çıkan çeşitli bilişsel ve davranışsal problemler diskonneksiyon bozuklukları olarak adlandırılır. Bu alanda kıymetli çalışmalar ortaya koymuş olan Nörolog Norman Geschwind, çeşitli diskonneksiyon bozukluklarını tanımlayarak alana büyük katkılarda bulunmuştur. İlk tanımlanan diskonneksiyon bozuklukları olan konduksiyon afazisi ve agrafisiz aleksiye ek olarak bazı apraksi ve agnozi sendromları da diskonneksiyon bozuklukları başlığı altında araştırılmıştır.

Anahtar kelimeler: Diskonneksiyon bozuklukları, bilişsel, nöropsikolojik değerlendirme, nöropsikoloji, nöroloji

ABOUT the CHAPTER

Various cognitive and behavioral problems occurring with the disconnection of different communication pathways in the brain are called disconnection syndromes. Neurologist Norman Geschwind, who has conducted valuable studies in this field, has made great contributions to the field by describing classical disconnection disorders. In addition to the first described disconnection disorders, conduction aphasia and alexia without agraphia, some other apraxia and agnosia syndromes have also been investigated under the title of disconnection syndromes.

Keywords: Disconnection syndromes, cognitive, neuropsychological assessment, neuropsychology, neurology

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ T.C. CERRAHPAŞA 1453

Afazi, apraksi gibi yüksek düzey bilişsel işlevlerin tek bir beyin bölgesinin çalışması ile ortaya çıkmadığını artık günümüzde biliyoruz. Farklı bilişsel işlevlerde beynin iyi bir performans göstermesi, farklı bölümlerinin bir koordinasyon içinde ve dengeli bir şekilde birlikte çalışmasına bağlıdır. Bu da beyinde bulunan sayısız bağlantının varlığı anlamına gelir. Beyin bağlantılarının kopukluğunun ardından çeşitli bilişsel ve davranışsal problemler ortaya çıkar. Bunlar diskonneksiyon bozuklukları olarak bilinir.[1] Yani diskonneksiyon bozuklukları beynin bir bölgesinden başka bir bölgesine bağlantıyı sağlayan yolların tahrip olması ile ortaya çıkan işlev bozulmaları olarak tanımlanabilir.

Nörolog Marsel Mesulam, NÖROM Webinar serisinin "Neural Networks of the Brain" konulu etkinliğinde diskonneksiyon sendromlarını şu şekilde açıklıyor[2]: Görsel 1'de bulunan nöronun yalnızca bir nöron değil çok sayıda nörondan oluşan bir kortikal bölge örneğin oksipital alan olduğunu düşünelim. Bu nörona ait aksonun kollarının ise görsel işlevler ile ilgilenen kortikal alandan iki farklı alana görsel bilgi taşıyan yollar olduğunu varsayalım. Bu iki alandan birisi objeleri tanımak ile öbürü ise kelimeleri okumak ile ilişkili olsun. Eğer makasla gösterilen ilk keside olduğu gibi beyaz maddede bir lezyon olursa aşağıdaki her iki alan ile olan bağlantı da kesileceğinden dolayı bahsi geçen iki görsel işlevde de bozulma olacaktır. Bu duruma diskonneksiyon bozukluğu denilebilir, ancak eğer kortikal alanın kendisinde de bir bozulma olursa aynı işlev bozulmaları görülecektir.[3] Geschwind ise diskonneksiyon sendromu terimini makasla gösterilen ikinci kesi gibi bir durumda kullanmaktadır. Burada bir kesi olduğunda kelimelerin okunması bozulmaya uğrarken, objelerin tanınması işlevi sağlam kalacaktır, bu duruma spesifik olarak "Agrafisiz Aleksi" adı verilir. Geshwindian perspektifinden diskonneksiyon bozukluklarının esas anlamı budur.[3,4,5]

19. yüzyılda ilk kez tanımlanan diskonneksiyon bozuklukları konduksiyon afazisi ve agrafisiz aleksidir. Bunlara ek olarak bazı apraksi ve agnozi sendromları da diskonneksiyon

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

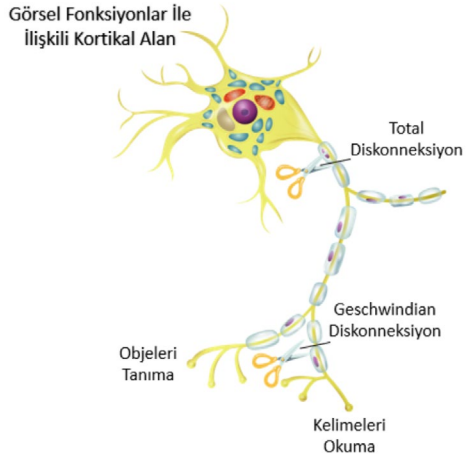
Meliha Beste Uysal[1]
Barış Korkmaz[2]

[1]Groningen Üniversitesi, Davranış ve Sosyal Bilimler Fakültesi, Klinik Nöropsikoloji Bölümü, Groningen, Hollanda
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: noropskbesteuysal@gmail.com
bkorkmaz@istanbul.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Uysal MB, Korkmaz B. Diskonneksiyon bozuklukları. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 118-121. Cilt I.

Afazi, apraksi gibi yüksek düzey bilişsel işlevlerin tek bir beyin böl-

Şekil 1. Geschwind Tanımı ile Diskonneksiyon



gesinin çalışması ile ortaya çıkmadığını artık günümüzde biliyoruz. Farklı bilişsel işlevlerde beynin iyi bir performans göstermesi, farklı bölümlerinin bir koordinasyon içinde ve dengeli bir şekilde birlikte çalışmasına bağlıdır. Bu da beyinde bulunan sayısız bağlantının varlığı anlamına gelir. Beyin bağlantılarının kopukluğunun ardından çeşitli bilişsel ve davranışsal problemler ortaya çıkar. Bunlar diskonneksiyon bozuklukları olarak bilinir.[1] Yani diskonneksiyon bozuklukları beynin bir bölgesinden başka bir bölgesine bağlantıyı sağlayan yolların tahrip olması ile ortaya çıkan işlev bozulmaları olarak tanımlanabilir.

Tablo 1. Geschwind'in Klasik Diskonneksiyon Sendromları

Kondüksiyon Afazi (İletim Afazisi)
Agrafisiz Aleksi (Saf Aleksi)
Saf Kelime Sağırlığı
İdeomotor Apraksi
Renk Anomisi
Ağrı Asembolisi
Modalite Spesifik Amneziler

Nörolog Marsel Mesulam, NÖROM Webinar serisinin "Neural Networks of the Brain" konulu etkinliğinde diskonneksiyon sendromlarını şu şekilde açıklıyor[2]: Görsel 1'de bulunan nöronun yalnızca bir nöron değil çok sayıda nörondan oluşan bir kortikal bölge örneğin oksipital alan olduğunu düşünelim. Bu nörona ait aksonun kollarının ise görsel işlevler ile ilgilenen kortikal alandan iki farklı alana görsel bilgi taşıyan yollar olduğunu varsayalım. Bu iki alandan birisi objeleri tanımak ile öbürü ise kelimeleri okumak ile ilişkili olsun. Eğer makasla gösterilen ilk keside olduğu gibi beyaz maddede bir lezyon olursa aşağıdaki her iki alan ile olan bağlantı da kesileceğinden dolayı bahsi geçen iki görsel işlevde de bozulma olacaktır. Bu duruma diskonneksiyon bozukluğu denilebilir, ancak eğer kortikal alanın kendisinde de bir bozulma olursa aynı işlev bozulmaları görülecektir.[3] Geschwind ise diskonneksiyon sendromu terimini makasla gösterilen ikinci kesi gibi bir durumda kullanmaktadır. Burada bir kesi olduğunda kelimelerin okunması bozulmaya uğrarken, objelerin tanınması işlevi sağlam kalacaktır, bu duruma spesifik olarak "Agrafisiz Aleksi" adı verilir. Geshwindian perspektifinden diskonneksiyon bozukluklarının esas anlamı budur.[3,4,5]

19. yüzyılda ilk kez tanımlanan diskonneksiyon bozuklukları konduksiyon afazisi ve agrafisiz aleksidir. Bunlara ek olarak bazı apraksi ve agnozi sendromları da diskonneksiyon bozuklukları başlığı altında araştırılmış ve sınıflandırılmıştır.[6]

Klasik Diskonneksiyon Sendromları

Bazı önemli diskonneksiyon bozuklukları aşağıdaki gibi açıklanabilir (Tablo 1):

İletim Afazisi (Kondüksiyon Afazisi)

İletim tipi afazi, Wernicke tarafından ilk tanımlanan diskonneksiyon bozukluklarından biridir. Wernicke'ye göre dilin motor bileşeni frontal bölgede, Broca alanında lokalize olurken; duyusal bileşeni ise sonradan Wernicke alanı olarak adlandırılan superior temporal lobun posterior bölümünde lokalize olmuştur. Broca alanında bir lezyon meydana geldiğinde saf motor afazi (bozuk akıcılık, normal kavrama) meydana gelirken, Wernicke alanında bir lezyon meydana geldiğinde saf duyusal afazi (normal akıcılık, bozuk kavrama) ortaya çıkmaktadır. Wernicke'nin hipotezine göre bu iki bölgeyi birbiri ile bağlayan ilişkisel yollarda bir lezyon olduğunda bir diskonneksiyon sendromu olan kondüksiyon afazisi, bir diğer adı ile iletim afazisi, ortaya çıkmaktadır.[7] Bu hastalar akıcılık ve kavrama problemi yaşamasalar da tekrarlama problemi ve parafazik konuşma denilen yanlış sözcüklerin kullanılması sorunu yaşamaktadırlar.[8]

Agrafisiz Aleksi (Saf Aleksi)

Klasik diskonneksiyon bozukluklarından bir tanesi olan agrafisiz aleksi, hastanın herhangi bir yazma problemi görülmeden okuyamaması ile karakterizedir. Jules De´je´rine, agrafisiz aleksinin diskonneksiyon ile açıklandığı ilk kuramı ortaya süren kişidir. Kendisi, kelimelerin görsel imgelerinin depolandığı görsel bir sözel merkez olduğunu ve bu merkezin sol angular girusta yer aldığını öne sürmüştür. De´je´rine'e göre bu bölgede direkt bir lezyon olduğunda agrafili aleksi (yazma güçlüğünün eşlik ettiği okuma güçlüğü) görülmektedir. Buna karşılık agrafisiz (saf) aleksi ise uzun süredir devam eden sol oksipital beyaz madde lezyonu ile ilişkilidir ve bu lezyon hem sol görsel alanlara optik radyasyon girdilerini yok etmekte hem de sol ve sağ görsel alanlar ile bahsi geçen görsel sözel merkez arasındaki bağlantıyı koparmaktadır.[8]

Saf Kelime Sağırlığı

Saf kelime sağırlığı nadir görülen bir durum olup agrafisiz aleksinin işitsel bir versiyonunu oluşturmaktadır. Bu sendromda, işitsel çağrışım alanlarındaki veya bunların efferent yollarındaki hasar, Wernicke alanını işitsel girdiden seçici olarak izole eder. Hasta çevresel sesleri (birincil işitsel korteks aracılığı ile) duyabilir ve yorumlayabilir, okuyabilir (angüler girus aracılığı ile) ve konuşabilir (Wernicke ve Broca alanları aracılığı ile) ancak konuşulan dili anlayamaz veya tekrarlayamaz.[3] Saf kelime sağırlığı çocuklarda daha ağır bir tablodur ve genelde bir çocukluk dönemi nörolojik sendromu olan Landau-Kleffner sendromunda görülür.

İdeomotor Apraksi

İdeomotor apraksi, diğer dil işlevlerini ve motor becerilerini koruyan bir hastanın piramidal motor sistemin parçalarının sözlü talimatları uygulama yeteneğini kaybettiği bir sözel-motor diskonneksiyon bozukluğudur. Bir örnek olarak kişinin telefonu çaldığında otomatik olarak telefonu cebinden çıkarıp, açıp kulağına götürebilir. Ancak kişiden cebinden telefonu alıp kulağına götürmesi istendiğinde bu planın harekete dönüştürülmesinde bozukluk mevcuttur.[3]

Renk Anomisi

Renk anomisi, sunulan bir rengi isimlendirememe ile karakterizedir. Ancak kişiye isim söylendiğinde doğru renge işaret edebilir ve renkleri doğru eşleştirebilir. Dolayısıyla renk algılama ve tanıma işlevi sağlamdır. Renk anomisi, kortikal renk merkezlerinin beynin sol hemisferindeki dil alanları ile diskonneksiyonu olarak açıklanır.[9]

Ağrı Asembolisi

Ağrı asembolisinde kişi ağrıyı algılayabilir, ancak normalde ağrı deneyimiyle ilişkilendirilen ıstırabın olmadığı bir durumdur. Ağrı asembolisi olan kişiler, uyaranı hala ağrılı olarak tanımlarlar ancak genellikle ağrıya eşlik eden davranışsal veya duygusal tepkileri göstermezler; ağrı hiçbir tehdit ve/veya tehlike hissi uyandırmaz.[10] Bu sendrom spesifik olarak singulat girus ile insular korteksin diskonneksiyonu sonucu oluşmaktadır.

Modalite Spesifik Amneziler

Modalite spesifik kavramı duyulardan yalnızca biri ile algılanan bilgiye işaret ettiğinden, bu tipteki amnezilerde bilgi yalnızca bir modalite hatırlanır fakat diğer modalitelerde hatırlanmaz.

Sonuç

Elbetteki Geschwind'in ve ondan önce Wernicke'nin kuramı, postmortem diseksiyonlardan ve maymun beyni çalışmalarından elde edilen bağlantıların anatomisi üzerine kurulmuştur. Daha yakın zamanlarda, difüzyon tensör görüntüleme ve traktografi gibi invaziv olmayan bir şekilde bağlantıları izlemek için yeni tekniklerin ortaya çıkışı hem normal deneklerde hem de nörolojik ve psikiyatrik bozuklukları olan hastalarda yaşayan insan beynindeki bağlantılar konusunda bizlere daha çok bilgi sunmuştur. Böylece günümüzde diskonneksiyon problemlerinin klinik semptomlar ile ilişkilerini daha kolay bir şekilde inceleyebiliyor ve bağlantısızlık paradigmasını doğrudan test edebiliyoruz.

Günümüzde artık tamamıyla bağlantısal bir yaklaşımın da tüm üst düzey işlev bozukluklarını açıklayamayacağının bilincindeyiz.[8] Hiperkonnektivitenin de klinik problemlere yol açabileceğini biliyoruz. Gelecekte de yapılacak araştırmalar Wernicke ve Geschwind'in bu alana yadırganamaz katkılarının üzerine ekleyerek, hiperkonnektivite ve spesifik kortikal alanların lezyonlarının sonuçlarını da görmezden gelmeden ilerlemeye devam edecektir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Kolb B, Whishaw I Q. Cortical Networks and Disconnection Syndromes. In: Fundamentals of Human Neuropsychology (Seventh Edition). Worth Publishers; 2015. p. 462-479.
2. Mesulam M. M. Geschwind and Neural Networks. In: *Neural Networks of the Brain*. (Video Presentation). 2021.
3. Mesulam M. M. Fifty years of disconnexion syndromes and the Geschwind legacy. *Brain.* 2015; 138(9): 2791-2799 **[Crossref]**
4. Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. I. *Brain.* 1965a; 88(2): 237-294. **[Crossref]**
5. Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. II. *Brain.* 1965b; 88(3): 585-644. **[Crossref]**
6. Karaman Y. Diskonneksiyon Sendromları. *Erciyes Tıp Dergisi* (Erciyes Medical Journal). 2000; 22(3): 163-169.
7. Wernicke K. The aphasia symptom-complex. 1874. Breslau, Cohn and Weigert. Translated in: Eling P. *Reader in the history of aphasia*. Vol. 4. Amsterdam: John Benjamins; 1994. p. 69-89.
8. Catani M, Ffytche D H. The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain.* 2005; 128(10): 2224-2239. **[Crossref]**
9. Mendoza J.E. Color Anomia. In: Kreutzer J.S., DeLuca J., Caplan B. (eds) *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology.* Springer, New York, NY; 2011: 642. **[Crossref]**
10. Wegener S T, Jacobs M. Pain Asymbolia. In: Kreutzer J.S., DeLuca J., Caplan B. (eds) *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology.* Springer, New York, NY; 2011: 1847-1848. **[Crossref]**

BÖLÜM 9
KRANİYAL SİNİRLER VE HASTALIKLARI

Ceren ALİŞ
Uğur UYGUNOĞLU
Sabahattin SAİP

DOI: 10.5152/8309

Kraniyal Sinirler ve Hastalıkları

Cranial Nerves and Their Disorders

BÖLÜM HAKKINDA

Bu bölümde kraniyal sinirlerin anatomisinden, görevlerinden ve başlıca hastalıklarından bahsedilecektir. Kraniyal sinirler, beyinden çıkan ve baş-boyun bölgesinde çeşitli işlevleri yerine getiren sinir demetleridir. Toplam on iki çift kraniyal sinir bulunmaktadır ve bu nedenle 'kafa çiftleri' olarak da adlandırılmaktadırlar. Her bir kraniyal sinirin belirli bir ismi ve spesifik bir işlevi vardır. Örneğin, olfaktör sinirin koku duyusunun iletilmesinden sorumlu iken, göz hareketlerini kontrol eden okülomotor sinirin görevinin ise göz kaslarını hareket ettirmektir. Birinci ve 2. kraniyal sinirler hariç, kraniyal sinirlerin çekirdekleri beyin sapında bulunur. Bu çekirdeklerin bir uzantısı olarak devam eden kraniyal sinirler birer periferik sinirdir. Genel kural olarak; beyin sapında çekirdeği bulunan motor kraniyal sinirlerin çekirdek seviyesi üstünde gerçekleşen lezyonlarında kontralateral bulgular, çekirdek seviyesi ve altında gelişen lezyonlarda ise ipsilateral bulguları ortaya çıkar.

Anahtar kelimeler: Kraniyal sinirler, beyin sapı, anatomi

ABOUT the CHAPTER

This chapter will discuss the anatomy, functions, and major disorders of cranial nerves. Cranial nerves are bundles of nerves that originate from the brain and perform various functions in the head and neck region. There are a total of twelve pairs of cranial nerves, hence they are also referred to as the 'cranial pairs'. Each cranial nerve has a specific name and function. For example, the olfactory nerve is responsible for transmitting the sense of smell, while the oculomotor nerve controls eye movements by moving the eye muscles. Except for the first and second cranial nerves, the nuclei of cranial nerves are located in the brainstem. Cranial nerves, which continue as extensions of these nuclei, are considered peripheral nerves. As a general rule, lesions occurring above the level of the nucleus of motor cranial nerves in the brainstem produce contralateral symptoms, while lesions occurring at or below the level of the nucleus produce ipsilateral symptoms.

Keywords: Cranial nerves, brainstem, anatomy

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ T.C. CERRAHPAŞA 1453

Olfaktör Sinir (1. KS)

Anatomisi ve Görevi

Koku duyusunun algılanmasını sağlar. Yaklaşık 6 milyon olfaktör reseptör hücresi olfaktör mukozada bulunur. Olfaktör reseptör nöronları bipolar nöronlardır. Böylece, koku duyusunun iletiminde hem reseptör olarak hem de koku birinci sıra nöron olarak işlev görürler. Bu bipolar nöronlar, hasarlanmalarından sonra, olfaktör mukozanın içinde bulunan bazal hücreler aracılığıyla kısmi olarak rejenere olabilirler. Bipolar plaklar etmoid kemikte bulunan lamina kribrosadan geçerek püskül hücreleri ve mitral hücrelerle sinapslar yapar. Bu hücrelerin uzantıları ise olfaktör traktı oluşturur. Olfaktör traktta taşınan koku duyusu sırasıyla; amigdala, entorinal kortekse ulaşır.[1]

Muayenesi

Her iki burun deliğine sırayla, hastanın gözleri kapalıyken farklı kokular koklatılarak hastanın hangi kokuları tanıyıp hangilerini tanımadığı test edilir. Bir burun deliği test edilirken diğer kapatılır. Olfaktör sinir ile birlikte trigeminal sinirin aktive olmasını engellemek amacıyla karanfil, tarçın, kahve gibi kokular kullanılması önerilir.[1] Ayrıca Pensilvanya Üniversitesi Koku Belirleme Testi (University of Pennsylvania smell identification test [UPSIT]) gibi hazır testler de kullanılabilir.[2]

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Ceren Aliş[1]
Uğur Uygunoğlu[2]
Sabahattin Saip[3]

1Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
2İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: cerencivcik@gmail.com
uguruygunoglu@gmail.com
ssaip@istanbul.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Aliş C, Uygunoğlu U, Saip S. Kraniyal sinirler ve hastalıkları. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 122-133. Cilt I.

Hastalıkları

Koku duyusunda bozulmaya neden olan en önemli faktör ilerleyen yaştır. İlerleyen yaşla beraber koku duyusunda kayıp artar ve 80 yaşının üstünde popülasyonun %75'inde farklı düzeylerde koku duyusu kayıpları gelişir.[3] Bu kaybın sebebinin kribriform plaktaki ossifikasyon, nörodejeneratif hastalıklar, nörotransmitter düzeylerinde değişim, mokuzal metabolize edici enzimlerin kaybı ya da yıllar içinde tekrarlayan viral enfeksiyonlara bağlı reseptör fonksiyonunda azalma olduğu düşünülmektedir.[4] Koku duyusunu bozan diğer nedenler; travma, nazal enfeksiyonlar ya da sinüs enfeksiyonları, olfaktör oluk menenjiyomları gibi yer kaplayan lezyonlar, sigara kullanımı, vitamin eksiklikleri, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Kallmann Sendromu, nazal polip, gebelik, bazı ilaçlar, kronik kokain kullanımı ve radyoterapi olarak sıralanabilir. Eksikliklerinde koku duyusunda azalmaya neden olmakla suçlanan vitamin ve mineraller; B6, B12 ve A vitamini ile çinkodur.[5,6] Ayrıca, alerjik rinit, astım, romatoid artrit, skleroderma, Sjögren sendromu, Behçet hastalığı, Churg-Strauss sendromu, Crohn hastalığı, dev hücreli arterit, lupus, multipl skleroz, nöromiyelitis optika, myastenia gravis gibi hastalıklarda olfaktör fonksiyon bozuklukları olabileceği gösterilmiştir.[7] Koku duyusunda bozulmalarla seyreden klinik durumların tanımları Tablo 1'de verilmiştir (Tablo 1).

Foster Kennedy Sendromu: Anosmi, unilateral ipsilateral optik atrofi ve kontralateral papilödemden oluşan bir triaddır. Olfaktör oluk menenjiyomu gibi orbitofrontal bölgedeki geniş tümörlere bağlı gelişir. Anosmi ve optik atrofi direkt tümör basısına bağlıyken, kontralateral papilödem geç dönemde intrakraniyal basınç artışına bağlı meydana gelir.[6]

Tablo 1. Olfaktör Anormalliklerle İlgili Klinik Tabloların Tanımları[a]

Klinik tablo	Tanım
Disosmi	Koku duyusunda herhangi bir düzeyde kayıp
Anosmi	Koku duyusunun tamamen kaybı
Hiposmi	Koku duyusunda azalma
Hiperosmi	Koku duyusunda artma
Parosmi	Kokuları olduğundan farklı bir şekilde algılama
Fantosmi	Gerçekte olmayan bir kokuyu algılama
Presbiyosmi	Yaşlanmaya bağlı koku duyusunda azalma
Kakosmi	Kokuları kötü olarak algılama
Olfaktör agnozi	Kokuları tanıyamama

[a]Campbell WW, Barohn RJ. DeJong's The Neurological Examination. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020 kaynağından uyarlanmıştır.[6]

Optik Sinir (2. KS)

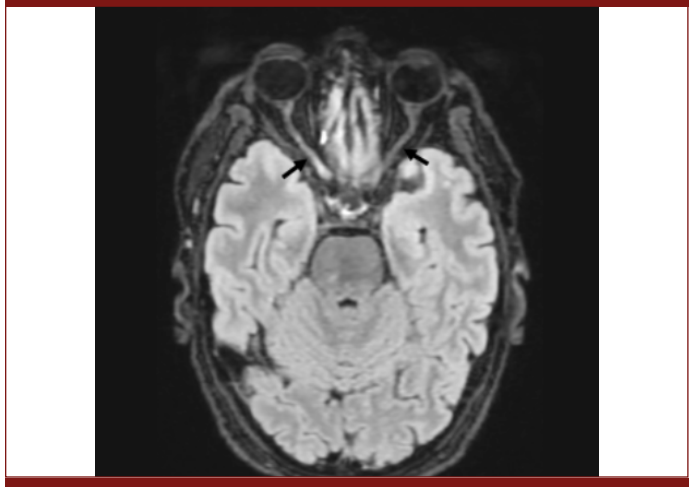
Anatomisi ve Görevi

Optik sinir görme duyusunun aferentidir. Ayrıca, ışık refleksinin aferent kolunda görevlidir.

Optik sinirin, intraokuler, intraorbital, intrakanaliküler ve intrakraniyal olmak üzere dört parçası vardır. Optik sinir, retinadan başladıktan sonra optik kiazmaya kadar devam eder (Şekil 1). Optik kiazma, hipofiz bezinin yaklaşık 1 cm üstünde bulunur. Optik kiazmanın her iki yanında ise kavernöz sinüsler ve karotid sifon yer alır. Temporal retinadan gelen lifler çaprazlaşmadan ipsilateral optik traktusta olarak devam ederken, nazal retinadan gelen lifler optik kiazmada çaprazlaşır ve karşı optik traktus içinde devam eder. Optik kiazmanın posteriorunda; ipsilateral temporal hemiretinadan ve kontralateral nazal hemiretinadan gelen lifler her iki tarafta optik traktusları oluşturur. Optik traktusun içindeki liflerin %80'i vizüel aferent lifleri iken, %20'si ışık refleksinde görev alan pupil aferentleridir. Optik traktus, optik kiazma ile lateral genikulat cisim (LGC) arasında uzanır. Liflerin çoğunluğu LGC'de sonlanır. LGC'deki nöronların aksonları ise posteriora doğru optik radyasyonu oluşturur. Optik radyasyondaki lifleri ise oksipital lobdaki kalkarin kortekste (Brodmann'ın 17 numaralı alanı) sonlanır.[6]

Işık refleksinin oluşumunda görevli pupil aferentleri, LGC'ye ulaşmadan optik traktustan ayrılır ve mezensefalonun pretektal bölgesine gider. Burada, hem ipsilateral 3. KS çekirdeğiyle hem de posterior komissür aracılığıyla karşıya geçerek kontralateral 3. KS çekirdeğiyle sinaps yapar ve sırasıyla direkt ve indirekt ışık refleksinin oluşmasında aferent olarak görev yapmış olur.[6]

Şekil 1. T2-FLAIR beyin manyetik rezonans görüntülemede aksiyal kesitte iki yanlı optik sinirler görülüyor (ok)[a]



[a]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi arşivinden alınmıştır.

Muayenesi

Görme keskinliği, görme alanı ve ışık refleksi değerlendirmesi ile muayene edilir. Snellen eşeli ile yakın ve uzak görme keskinliği sırasıyla 30 santimetre ve 6 metre mesafeden her iki göz için ayrı ayrı (diğer göz kapatılarak) değerlendirilir. Görme keskinliği, varsa hastanın kullandığı gözlükler gözündeyken değerlendirilmelidir.1 Görme kaybı şikayetiyle gelen her hastada mutlaka görme alanı değerlendirmesi yapılmalıdır. Görme alanı değerlendirmesi muayene sırasında konfrontasyon testiyle ya da perimetri incelemesiyle yapılabilir. Görme alanının hafif etkilendiği durumlarda çok duyarlı olmasa da konfrontasyon testi rutin nörolojik muayenenin bir parçası olmalıdır.8 Konfrontasyon testinde; hasta ile muayene eden kişi karşılıklı aynı seviyedeyken, sırasıyla her iki göz, diğeri kapatılarak, test edilir. Hastaya, muayene eden kişin burnuna bakması söylenir. Muayene eden kişi sırayla her dört kadranda parmaklarıyla farklı sayılar gösterir ve hastadan gördüğü sayıyı söylemesini ister.[1]

Ardından pupil ve ışık refleksi değerlendirmesine geçilir. Her iki pupil çapı nadir istisnalar dışında, normalde eşit olmalıdır. İki

pupil çapı arasında eşitliğin bozulduğu durumda 'anizokori'den bahsedilir. Işık refleksi değerlendirilirken hastadan uzaktaki sabit bir nesneye bakması istenir. Işık refleksi değerlendirmesi için bir göze ışık uyaranı verdiğimizde normalde her iki gözde pupillerde konstrüksiyon yanıtı almamız gerekir. Aynı gözden alınan yanıta 'direkt' ışık refleksi, karşı gözden alınan yanıta ise 'indirekt' ışık refleksi denir. Pupillerin yakına verdiği tepkiyi incelemek için; muayene eden kişi işaret parmağını hastanın gözleri seviyesinde 15-30 santimetre mesafede tutar, yavaşça hastanın yüzüne doğru yaklaştırır, bu sırada hastadan muayene eden kişinin işaret parmağına bakması istenir. Parmak yaklaştıkça pupilin konstrikte olduğu görülür. Bu, normal cevaptır ve total körlükte bile elde edilebilir. Ancak bazı durumlarda yakına verilen pupil cevabı alınabilirken, ışık refleksi daha az belirgindir ya da hiç alınamaz. Bu duruma 'ışık-yakın disosiasyonu' denir. Işık-yakın disosiasyonuna neden olan durumlar; Dorsal mezensefalon lezyonları (örneğin; Parinaud sendromu), Adie'nin tonik pupillası, nörosiflizde görülen Argyll-Robertson pupili ve iki yanlı ciddi optik nöropati olarak sıralanabilir.[1]

Ayrıca fundoskopik muayene ile göz dibi değerlendirilir. Göz dibi incelemesi, optik atrofi, diğer göz dibi anormallikleri ve kafa içi basınç artışının önemli bir bulgusu olan papilödemi saptamada çok değerlidir.

Hastalıkları

Görme Alanı Defektleri

Monoküler görme kaybı: Prekiazmatik lezyonlarda görülür. Tek gözde görme kaybı olur.

Hemianopsi: Her iki gözün görme alanının yarısının görülememesi şeklindedir. Homonim ya da heteronim şeklinde olabilir. Homonim hemianopside her iki gözde aynı taraftaki görme alanında defekt vardır. Örneğin sağ homonim hemianopsi dendiğinde her iki gözün sağ görme alanında defekt var demektir. Homonim hemianopsiler, optik kiazmanın posteriorundaki lezyonlarda olur. İpsilateral retinanın temporal yarısından gelen liflerle kontralateral retinanın nazal yarıısından gelen lifler etkilenmesine bağlıdır. Görme kaybı, ipsilateral nazal görme alanı ve kontralateral temporal görme alanındadır. Heteronim hemianopside ise, her iki gözde farklı taraflarındaki görme alanlarında sorun vardır. Örneğin bir gözün sağ görme alanında, diğer gözün ise sol görme alanına görme kaybı vardır. Heteronim hemianopsi genellikle bitemporal hemianopsi şeklinde olur ve lezyon optik kiazmadadır. Kiazma basısına neden olan hipofiz adenomu en sık rastlanan nedendir. Binazal hemainopsi ise bilateral intrakavernöz karotis anevrizması gibi kiazmanın her iki lateral kenarını etkileyen lezonlarda olabilir. Ancak bilateral optik nöropati daha sık rastlanan bir nedendir. Maküler korunumlu hemianopside ise lezyon oksipital lobdadır.[6]

Kuadrantanopsi: Görme alanının dörtte birlik alanının görülememesi anlamına gelir. Superior kuadrantanopside lezyon temporal lobdaki inferior retinal liflerdedir. İnferior kuadrantanopside ise paryetal lobdaki superior retinal lifler etkilenmiştir.[6]

Altitudinal görme alanı defekti: Genellikle bir gözde görme alanının üst ya da alt yarısının selektif olarak etkilenimi ile ortaya çıkar. Genellikle retinal vasküler hastalığa bağlıdır. Bu duruma neden olan en tipik tablo anterior iskemik optik nöropatidir.[6]

Görme alanında daralma: Düzenli, düzensiz, konsantrik olarak, temporal ya da nazal görme alanında veya üst ya da alt görme alanında karşımıza çıkabilir. Simetrik konsantrik daralma en sık karşılaşılan şeklidir. Bu tür daralma özellikle papilödem ya da glokoma bağlı optik atrofide karşımıza çıkar.

Optik Nöropati

Optik nöropatiye neden olan durumlar arasında; optik nörit, iskemik optik nöropati, optik sinir basısı, optik sinir infiltrasyonu (karsinomatöz ya da lenfomatöz), sarkoidoz, diyabetik papillopati, B12 vitaminin eksikliği gibi nutrisyonel durumlar, bazı ilaçlar ve toksinler, Leber'in herediter optik nöropatisi ve glokom sayılabilir.

Optik Nörit: Tipik olarak demiyelinizan hastalıklara bağlı gelişen optik sinirin inflamasyonudur. Görme kaybı saatler veya günler içinde gelişir. Hastaların çoğunda görme kaybına göz hareketleriyle artan göz ağrısı da eşlik eder.[9] Optik nörit olan gözde görme keskinliği ve renkli ayrımı azalır, görme alanında santral ya da çekosantral skotom gelişir. Çoğu optik nörit vakasında normal olabilse de (retrobulber nörit), fundoskopik incelemede vakaların üçte birinde (papillit) hafif disk ödemi saptanır. Ancak bu disk ödemi, papilödemde görülene göre daha hafiftir.[1] Muayenesinde çok değerli bir bulgu olan 'rölatif aferent pupil defekti (Marcus Gunn pupili)' saptanır. Rölatif aferent pupil defekti en iyi 'sallanan fener testi'yle teşhis edilir. Burada, her iki göze sırasıyla ışık verilir. Her iki gözde hem direkt hem indirekt ışık refleksi cevabı incelenir. Optik nöropati olan gözde, direkt ışık refleksi cevabındaki azalma sonucu indirekt ışık refleksi cevabının öne geçmesi sebebiyle, ışık kaynağı diğer göz üzerindeyken hasta göz üzerine getirildiğinde pupilin büyüdüğü görülür. Tek taraflı ya da asimetrik optik nöropatide bu bulgu saptanır. Tedavisinde, yüksek doz intravenöz kortikosteroid kullanılır.[1]

Anterior İskemik Optik Nöropati

1. Arteritik anterior iskemik optik nöropati (AAION): Anterior iskemik optik nöropati vakalarının %10-15'ini oluşturur. Genellikle ani başlayan, ağrısız, monoküler görme kaybına neden olur. Fundoskopik incelemede papilödem saptanır. Genellikle dev hücreli arteritle (temporal arterit) ilişkilidir. İnsidansı yaşla beraber artar, en sık 70 yaş üstünde görülür.[10] Dev hücreli arterit vakalarında görme kaybı hastaların %60'ında ilk semptomdur. AAION'da görme kaybı, non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION)'de görülene göre daha ağırdır. Görme alanında altitudinal kayba neden olur ve AAION tanısı düşünüldüğünde zaman kaybetmeden oral ve/veya intravenöz kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır. Kortikosteroid tedavisiyle birlikte, etkilenen gözde görme kaybının ilerlemesi, en önemlisi de hastalığın karşı göze yayılması önlenebilir.[1]

2. Non-Arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION): Anterior iskemik optik nöropati vakalarının %85'den fazla kısmını oluşturur. Ağrısız, monoküler görme kaybına neden olur. Görme kaybı akut veya subakut olabildiği gibi, basamaklı bir şekilde de artabilir. Genellikle inferiorda olmak üzere altitudinal görme kaybı olur. Fundoskopik incelemede papilödem saptanır. Genellikle erkeklerde daha sıktır ve 60 yaş civarında sık görülür. NAION'un nedeni tam olarak açıklanabilmiş değildir; ancak en çok öne sürülen hipotez optik sinir başının anatomisindeki bozukluktur. NAION gelişen hastaların çoğunda genellikle optik cup küçüktür ve optik sinir

başında sıkışık bir görüntü vardır (''disc at risk''). Bu tür disklerde optik sinirin kanlanmasının azaldığı düşünülmektedir. NAION gelişimi için risk faktörleri, hipertansiyon, diyabet, obstrüktif uyku apne sendromu, hiperlipidemi, anemi ve sigara kullanımı olarak sayılabilir.[10] Tipik vasküler risk faktörleriyle ilişkisine rağmen, NAION gelişen hastalarda karotis stenozu, kardiyak hastalık ya da inme riskinde bir artış saptanmamıştır.[11-12] Bazı ilaçlarla artmış NAION riski bildirilmiştir. Bu ilişki en belirgin olarak fosfodiesteraz inhibitörleri ile bildirilmiştir. Bu ilaçların nokturnal hipotansiyona neden olarak NAION'a neden oldukları düşünülmektedir.[13] Önerilen herhangi bir tedavisi yoktur.

Leber'in Herediter Optik Nöropatisi (LHON): Hastalar genellikle subakut bilateral görme kaybı ve izole optik nöropati ile bulgu verirler. Mitokondriyal bir hastalıktır. Genellikle 15-35 yaşları arasında başlar. Görme kaybı ağrısızdır. Görme kaybı genellikle önce bir gözde başlar, haftalar ya da aylar sonra diğer gözü de etkiler. Görme alanında santral ve santroçekal görme kaybı saptanır ve görme kaybı genellikle kalıcıdır.[1]

Okülomotor Sinir (3. KS)

Anatomisi ve Görevi

Okülomotor sinirin çekirdeği mezensefalonda superior kollikulus düzeyinde bulunur ve altı alt parçadan oluşur. Gözün ekstraoküler kaslarından; superior rektus, inferior rektus, medial rektus ve inferior oblik kaslarını ve göz kapağını kaldıran kas olan levator palpebrae superioris kasını innerve eder. İnferior rektus, medial rektus ve inferior oblik kaslarının innervasyonu ipsilateral çekirdek aracılığıyla yapılırken, istisna olarak sadece superior rektus kasının innervasyonu karşı taraftaki çekirdek tarafından yapılır. Levator palpebrae superior kasının innervasyonu ise iki taraflı çekirdeklerden bilateral innervasyonla sağlanır.

Ayrıca, Edinger-Westphal alt çekirdeği aracılığıyla pupil sfinkteri ve silier kasların parasempatik innervasyonundan sorumludur. Optik traktustan gelen pupil aferentleri mezensefalonda Edinger-Westphal nükleusundaki parasempatik 3. KS lifleri ile sinaps yapar. Buradan ayrılan 3. KS lifleri, silier gangliona ulaşır. Silier gagliondan çıkan postganglionik ifler ise pupil sfinkterini innerve ederek pupil konstriksiyonunu sağlar.[1,6] Okülomotor sinirin beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) görünümü Şekil 2'de gösterilmiştir (Şekil 2).

Muayenesi

Göz hareketlerinin ve ışık refleksinin değerlendirilmesi ile yapılır.

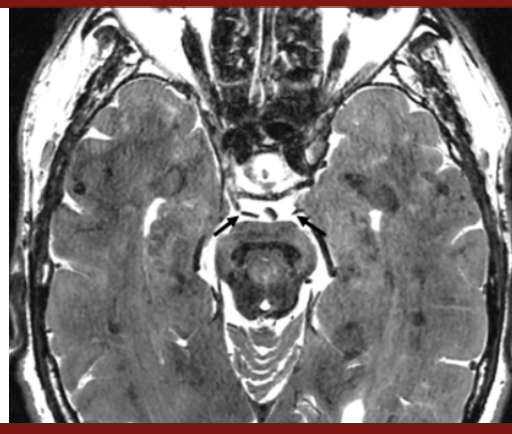
Hastalıkları

Okülomotor Sinir Felci

Komplet bir okülomotor sinir felcinde göz aşağı ve laterale kaymıştır. Göz yukarı, aşağı ve içe hareket ettirilemez ve tam bir pitoz tabloya eşlik eder. Parasempatik lifler etkilenmemişse, pupilin ışığa yanıtı korunmuş olabilir. Eğer parasempatik lifler de etkilenmişse, ipsilateral pupil dilate olmuştur ve ışık refleksi alınamaz. Kısmi okülomotor sinir felcinde ise, 3. KS ile innerve edilen kaslardan bir veya birkaçında güçsüzlük olabilir. Anevrizma gibi basıya neden olan lezyonlar ya da diyabet gibi metabolik hastalıklara bağlı gelişebilir.[1]

Dikkat edilmesi gereken önemli nokta, parasempatik lifler okülomotor sinirin dış kısmında yer aldığından posterior komünikan arter anevrizması gibi lezyonların basısında etkilenir ve pupil tutulumu olur. Ancak diyabete bağlı okülomotor sinir felci gibi mikroiskemik durumlarda, en dışta yer alan parasempatik liflerin vazo nervorumlar aracılığıyla beslenmesi sağlanmaya devam edeceğinden, pupil korunur (mikroiskemik durumlar önce sinirin merkezindeki motor lifleri etkiler).1 Ancak, kısmi 3. KS felçlerinde, pupil tutulumu olsun ya da olmasın, subaraknoid kanama gibi ciddi bir duruma yol açabileceğinden, mutlaka görüntüleme ile posterior komünikan arter anevrizması dışlanmalıdır.[14]

Şekil 2. Üç boyutlu T2-ağırlıklı beyin manyetik rezonans görüntülemede aksiyal kesitte iki yanlı okülomotor sinirler görülüyor (ok)[a]



[a]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi arşivinden alınmıştır.

Nedenleri; mikrovasküler iskemi, tümör, inflamatuar hastalıklar, anevrizma, enfeksiyon, beyin sapı enfarktı ya da kanamasında meydana gelebilir. Mikrovasküler iskemi için diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve ileri yaş risk faktörleridir.14 Mikrovasküler iskemiye bağlı gelişen 3. KS felci genellikle 8-12 hafta içinde kendiliğinden iyileşme eğilimindedir.1

Tolosa-Hunt Sendromu

Kavernöz sinüsün kendini sınırlayan, idiyopatik, ağrılı inflamasyonu ile karakterize bir tablodur. Kavernöz sinüs içinde yer alan 3. KS, 4. KS, 6. KS, 5. KS'in oftalmik ve maksiller dalları ve sempatik lifleri etkileyebilir. Genellikle steroide cevaplıdır.15 Ayırıcı tanıda, özellikle ileri yaşta hastalarda klinik ve radyolojik olarak bu tabloyu taklit edebilen kavernöz sinüsün malign infiltrasyonu akla gelmelidir. Kavernöz sinüs lenfoması da tipik olarak steroid yanıtlıdır ve özellikle tablo rekürrens gösteriyorsa akla gelmelidir.1

Okülomotor Siniri Etkileyen Beyin Sapı Sendromları

Beyin sapı enfarktlarında meydana gelen sendromlardır.

Claude sendromu: 3. KS lifleri, nükleus ruber ve serebellar pedinküllerin etkilenimi nedeniyle meydana gelir. İpsilateral 3. KS felci ve kontralateral hemiataksi görülür.

Nothnagel sendromu: 3. KS lifleri, süperior serebellar pedinkül ve/veya pedinkülopontin nükleus etkilenimi nedeniyle oluşur. İpsilateral 3. KS felci ve ipsilateral hemiataksi olur.

Weber sendromu: 3. KS lifleri ve serebral pedinkül etkilenimi nedeniyle oluşur. İpsilateral 3. KS felci ve kontralateral hemiparezi gelişir.

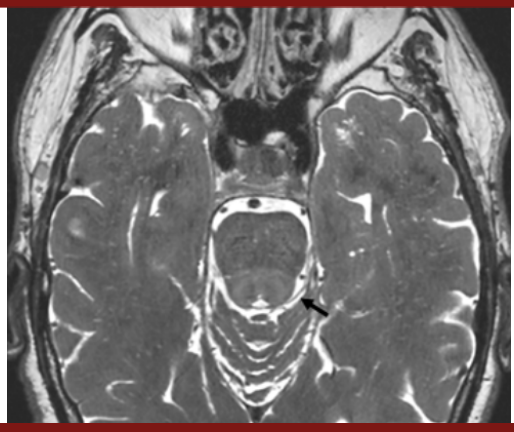
Benedikt sendromu: 3. KS lifleri ve nükleus ruber etkilenimi nedeniyle oluşur. İpsilateral 3. KS felci ve kontralateral kore ya da tremor görülür.[1]

Trohlear Sinir (4. KS)

Anatomisi ve Görevi

Trohlear sinir çekirdeği mezensefalonun dorsal bölümünde inferior kollikulus seviyesinde bulunur. Beyin sapını terk etmeden 4. KS lifleri çaprazlaşır. Trohlear sinir, beyin sapını dorsal yüzeyden terk eden tek kraniyal sinirdir (Şekil 3). Beyin sapını terk ettikten sonra önce subaraknoid boşlukta ilerler, ardından kavernöz sinüs lateral duvarında seyreder. Superior orbital fissür aracılığıyla göze girdikten sonra superior oblik kasını innerve eder.[1]

Şekil 3. Üç boyutlu T2-ağırlıklı beyin manyetik rezonans görüntülemede aksiyal kesitte solda trohlear sinirin beyin sapını posteriordan terk ettiği görülüyor (ok)[a]



[a]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi arşivinden alınmıştır.

Hastalıkları

Trohlear sinir felci: İpsilateral gözde intorsiyon zaafına bağlı göz addüksiyon halindeyken aşağı bakışta kısıtlılık olur. Bu tutuluma bağlı klinik olarak vertikal veya oblik diplopi gözlenir. Diplopi özellikle aşağı-içe bakış sırasında belirginleşir. Hasta merdiven inerken zorlandığını ifade edebilir. Bazı hastalarda diplopiyi düzeltmek için baş karşı tarafa doğru hafif eğimli tutulabilir. Örneğin sağ trohlear sinir felcinde, hasta başını sola doğru eğer.[1]

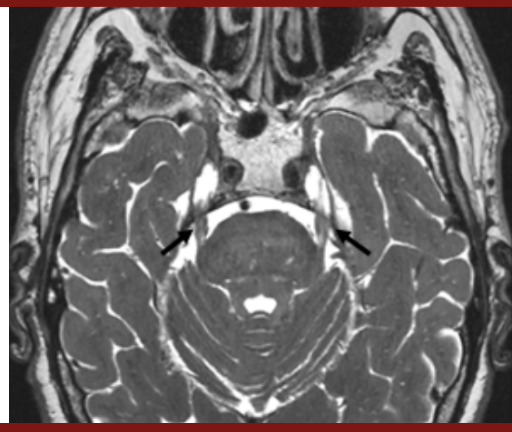
Subaraknoid boşlukta ilerlerken trohlear sinirler tentoryum serebelliye yakın seyreder. Bu nedenle unilateral veya bilateral travmatik hasara yatkındır. Trohlear sinir, okülomotor sinirin tersine, hafif travmalardan bile etkilenebilir. Genellikle travma en sık nedendir. Yine meningeal inflamasyon, mikrovasküler iskemi, neoplastik süreçler, kavernöz sinüs lezyonları, orbital apeks lezyonları gibi durumlarda trohlear sinir felci gelişebildiği gibi konjenital de olabilir.[16]

Trigeminal Sinir (5. KS)

Anatomisi ve Görevi

Trigeminal sinir; duysal afferent, motor efferent ve parasempatik lifler içerir. Oftalmik (V1), maksiller (V2) ve mandibular (V3) olmak üzere 3 duysal afferent dalı vardır. Duysal lifleri; yüz derisinin, burun ve oral kavitedeki müköz membranların, dişlerin ve supratentoryal meninkslerin duyusunun algılanmasını sağlar. Oftamik dal kavernöz sinüs lateral duvarında ilerler ve kafatasını superior orbital fissür aracılığıyla terk eder. Kornea refleksinin afferentidir. Maksiller dal da kavernöz sinüs lateral duvarında seyreder. Fakat kafatasını foramen rotundum aracılığıyla terk eder. Ardından sfenopalatin fossaya girer ve inferior orbital fissürden geçer. Mandibuler divizyon kafatasını foramen ovale aracılığıyla terk eder. Motor efferent lifleri ise çiğneme kasları (masseter, temporalis ve pterygoid kasları) ile mylohyoid, tensor tympani, tensor veli palatini kaslarını ve digastrik kasın anterior karnını innerve eder.[1] Trigeminal sinirin beyin MRG'de görünümü Şekil 4'de gösterilmiştir (Şekil 4).

Şekil 4. Üç boyutlu T2-ağırlıklı beyin manyetik rezonans görüntülemede aksiyal kesitte iki yanlı trigeminal sinirler görülüyor (ok)[a]



[a]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi arşivinden alınmıştır.

Hastalıkları

Trigeminal sinir çekirdek kompleksi neredeyse tüm beyin sapı boyunca yerleştiğinden beyin sapının herhangi bir patolojisinde etkilenebilir. İskemi, hemoraji, enfeksiyöz ve inflamatuar süreçler, demiyelinizan hastalıklar belli başlı etkilenmeye neden olan sebeplerdir. Yine kavernöz sinüs lezyonlarında trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dalları etkilenebilir. Trigeminal sinir duysal da hasarında ilgili divizyona uyan alanda hipoestezi ya da anestezi görülür.[1]

Trigeminal Nevralji: Hastalar tarafından 'elektrik çarpar gibi' şeklinde anlatılan, anlık, gün içinde onlarca kez tekrarlayabilen şiddetli ağrı ataklarıyla karakterize bir hastalıktır. Bir ya da daha fazla trigeminal sinir dalını etkileyebilir. Ağrı genellikle yüz dokunma, diş fırçalama, traş olma gibi aktivitelerle tetiklenir. En çok etkilenen dallar maksiller ve mandibular dallardır. Klasik trigeminal nevraljide duysal kökün vasküler basısı söz konusudur. Vasküler bası sonucu sinir kökünde demiyelinizasyon ve aksonal hasar meydana gelir. En sık basıya neden olan damarlar ise superior serebellar arter ve anterior inferior serebellar arterdir.[17] Sekonder trigeminal nevralji ise neoplastik, paraneoplastik, menenjite bağlı, demiyelinizan hastalıklara bağlı gelişebilir. Serebellopontin açı akustik schwannomlarında ipsilateral yüz yarısında duysal semptomlara ek olarak ipsilateral tinnitus, sağırlık ve vertigo da görülür.[18]

Herpes zoster oftalmikus: Varicella-zoster virüs trigeminal ganglionda latent olarak bulunabilir. Bu virüsün rekativasyonuyla sıklıkla oftalmik dalda ağrı ve döküntülerle karakterize klinik tablo ortaya çıkar. Klasik döküntüler her zaman görülmeyebilir.[19,20]

'Numb chin' sendromu: Mandibuler divizyonun mental sinir dalının fokal metastatik sinir infiltrasyonu nedeniyle oluşur. En sık meme, akciğer, prostat kanserlerinde ya da hematolojik malignitelerde görülür. Radyoterapi ya da farmakolojik tedavilere sekonder de oluşabilir. Nadiren bir malignitenin ilk prezentasyonu olabilir. Maksiller divizyon tutulduğunda ise bu sendrom 'numb cheek' sendromu adını alır.[21,22]

Abdusens sinir (6. KS)

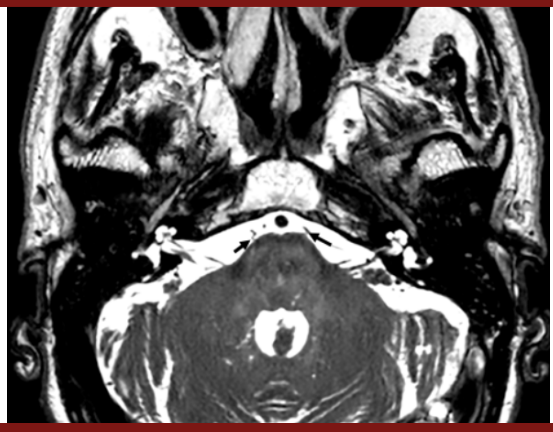
Anatomisi ve Görevi

İpsilateral lateral rektus kasını innerve eder.

Abdusens çekirdeğinde iki grup nöron bulunur. Birinci grup ipsilateral lateral rektus kasını innerve eden abdusens motor nöronlarıdır. İkinci grup nöronlar (internükleer nöronlar) ise ponsta 6. KS çekirdeği seviyesinde çaprazlaşarak kontralateral medial longitudinal fasikülüste (MLF) yükselir ve kontralateral medial rektusu innerve eden 3. KS çekirdeğinde sonlanır. MLF'te yükselen bu lifler ipsilaterale konjuge horizontal göz hareketlerinin oluşmasını sağlar. Bu nedenle, 6. KS çekirdeğinin lezyonlarında ipsilaterale horizontal bakış felci olur (İpsilateral lateral rektus ve kontralateral medial rektus felcinden dolayı).[1] Abdusens sinirin beyin MRG'de görünümü Şekil 5'te gösterilmiştir (Şekil 5).

Burada kısaca horizontal bakış felcine neden olan internükleer ve supranükleer iki önemli patolojiden de bahsetmek yerinde olacaktır.

Şekil 5. Üç boyutlu T2-ağırlıklı beyin manyetik rezonans görüntülemede aksiyal kesitte iki yanlı abdusens sinirler beyin sapını terk ederken görülüyor (ok)[a]



[a]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi arşivinden alınmıştır.

İnternükleer oftalmopleji (INO): MLF 3. ve 6. KS çekirdekleri arasındaki bağlantıyı sağlar. Bu nedenle MLF lezyonlarında; ipsilateral gözde içe bakış felci, kontralateral gözde ise dışa bakışta horizontal nistagmusla karakterize internükleer oftalmopleji (INO) izlenir. INO'nun en sık nedenleri serebrovasküler hastalıklar ve multipl sklerozdur. Multipl sklerozda gözrülen INO genellikle bilateraldir. Diğer sebepler ise travma, herniasyon, enfeksiyon, tümör, vaskülit ve cerrahi prosedürler olarak sıralanabilir.[23]

Paramedyan pontin retiküler formasyon (PPRF) lezyonu: Paramedyan pontin retiküler formasyon (PPRF) lezyonunda ipsilaterale konjuge horizontal bakış felci olur (Örneğin sağ PPRF lezyonunda sağ göz dışa bakamaz ve sol göz içe bakamaz). İki taraflı PPRF lezyolarında her iki yana horizontal bakış tamamen kaybolur.[1]

Bir buçuk sendromu: Bir buçuk sendromunda ise ponsun aynı yarısında hem PPRF lifleri (ya da 6. KS çekirdeği) hem de çaprazlaşan MLF lifleri etkilenmiştir. PPRF lezyonu nedeniyle ipsilaterale horizontal bakış felci olur. MLF lezyonuna bağlı olarak da ipsilateral INO olur. Korunmuş olan tek göz hareketi, lezyonun kontralateralindeki gözdeki abdüksiyondur. Yani horizontal göz hareketlerinin 'bir buçuğu' etkilenmiştir.1 Örneğin sağ PPRF ve MLF lezyonunda, horizontal göz hareketlerinden, sadece sol göz dışa bakışı korunmuştur.

Hastalıkları

Abdusens sinir felci: İpsilateral gözde dışa bakış felci gelişir. İzole 6. KS felci, genellikle vasküler risk faktörü olan yaşlı hastalarda mikroiskemiye bağlı gelişir. Spontan rezolüsyon 8-12 haftada görülür. Küçük bir grup hastada altta yatan yapısal lezyon, temporal arterit gibi hastalıklar olabileceğinden görüntüleme ile sekonder nedenler dışlanmalıdır.[14] Abdusens siniri uzun kafa içi seyrinden dolayı, kafa içi basınç değişikliklerinden ve travmadan etkilenmeye yatkındır. Unilateral ya da bilateral 6. KS felci intrakraniyal hipotansiyon ya da intrakraniyal hipertansiyon durumlarında gelişebilir. Tek başına tutulumu nadir olsa da, 6. KS pitüiter apopleksiden en sık etkilenen motor kraniyal sinirdir.[24] Yine kavernöz sinüs ve orbital apeks lezyonlarında da etkilenir.

Gradenigo Sendromu: Petroz apeksi etkileyen lezyonlarda oluşur. İpsilateral 6. KS, 7. KS ve 5. KS'in oftalmik dalında birlikte etkilenim olur. Sıklıkla otitis media komplikasyonu olarak çocuklarda görülür.[1]

Abdusens siniri etkileyen beyin sapı sendromları

İskemi, hemoraji, demiyelinizasyon, enfeksiyöz, enflamatuar ve neoplastik süreçlere bağlı gelişebilir.

Millard-Gubler Sendromu: İpsilateral 6. KS ve 7. KS felci ve kontralateral hemiparezi olur.

Raymond Sendromu: İpsilateral 6. KS ve kontralateral hemiparezi olur.

NOT: Kavernöz sinüs içinde 3. KS, 4. KS, 6. KS, 5. KS'in oftalmik ve maksiller dalları ve sempatik lifler yer alır. Orbital apeksten geçerek göze giren sinirler ise; 3. KS, 4. KS, 6. KS, optik sinir ve 5. KS'in oftalmik dalıdır. Gözün motor sinirlerinin tek taraflı çoklu etkilenimlerinde unilateral kavernöz sinüs ya da orbital apeks lezyonu akla gelmelidir. İki taraflı çoklu kraniyal sinir etkilenimlerinde ise leptomeningeal tutulumla ilerleyen bir hastalık süreci ya da Miller Fisher Sendromu mutlaka akla gelmelidir. Total oftalmoplejiye neden olabilen klinik durumlar Tablo 2'de verilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Total oftalmoplejiye neden olan tablolar[a]

Akut durumlar	Kronik/progresif durumlar
Miller Fisher Sendromu Guillain-Barre Sendromu	Kronik progresif eksternal oftalmopleji sendromları
Bilateral pons ya da mezensefalon-talamus enfarktı	Okülofaringeal muskuler distrofi
Botulismus Wernicke ensefalopatisi	Miyotonik distrofi ve diğer konjenital miyopatiler
Myasthenia gravis	Myasthenia gravis
Pitüiter apopleksi	Tiroid oftalmopatisi
Enfeksiyon, inflamasyon ya da neoplazma bağlı multipl kraniyal nöropatiler	Progresif supranükleer palsi gibi nörodejeneratif hastalıklar

[a]Rucker JC, Seay MD. Cranial Neuropathies. In: Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, Newman NJ, eds. Bradley and Daroff's Neurology In Clinical Practice. 8th ed. Amsterdam: Elsevier; p.1783-1797 kaynağından uyarlanmıştır.[1]

Fasiyal Sinir (7. KS)

Anatomisi ve Görevi

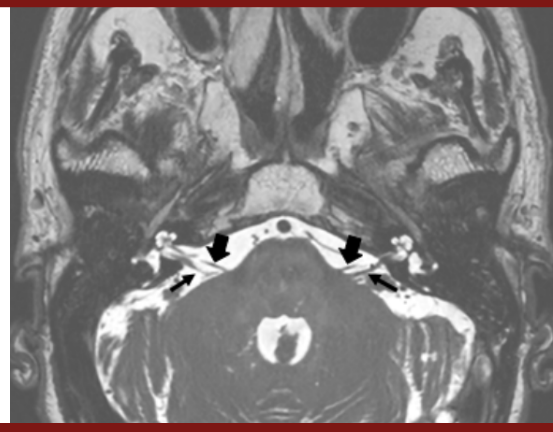
Yüzün mimik kaslarını, stilohyoid ve stapedius kasını ile digastrik kasın posterior karnını innerve eder. Korda timpani dalı aracılığıyla dilin 2/3 ön bölümünün tat duyusunu alır. Ayrıca yumuşak damak, orta kulak, timpanik membran ve dış kulak yolundan duysal bilgileri taşır. Orbicularis okuliye verdiği efferent motor lifler aracılığıyla kornea refleksinin efferenti olarak işlev görür. Lakrimal, submandibular ve sublingual glandların prepangliyonik parasempatik innervasyonunu sağlar.

Motor fasiyal nükleus kaudal ponsta yer alır. Üst yüz bölgesindeki mimik kaslarını innerve eden motor nükleusun supranükleer innervasyonu bilateraldir. Fakat alt yüz bölgesindeki mimik kaslarını innerve eden motor nükleusun supranükleer innervasyonu ise tek taraflıdır. Fasiyal sinirin motor lifleri beyin sapını serebellopontin açıdan terk eder (Şekil 6). Temporal kemik içinde internal akustik kanalda seyreder. Ardından stilomastoid foramenden kafatasını terk eder. Stilomastoid foramenden çıkmadan önce stapedius kasına küçük bir dal verir. Stilomastoid foramenden çıktıktan sonra parotis glandı içinde girer ve burada farklı mimik kaslarına gönderecği dallara ayrılır.[6]

Hastalıkları

Periferik tip fasiyal palsi: Yüzün bir yarısında, hem alt hem üst kısmında güçsüzlük vardır. Fasiyal sinir motor çekirdeği ya da fasiyal sinir lezyonlarında görülür. Hasta gözlerini kapatamaz, kaşlarını kaldıramaz, dişlerini gösterirken nazolabial sulkuslarda asimetri dikkati çeker. Hasta gözlerini kapatmaya çalıştığında göz küresinin yukarı doğru hareketi dikkati çeker ve 'Bell fenomeni' olarak adlandırılır. Hem istemli kasıda hem de emosyonel fasiyal hareketlerde güçsüzlük izlenir. En sık nedeni idiyopatiktir ve Bell palsi olarak adlandırılır. Bell palsi, kendi kendini sınırlayan, sıklıkla monofazik, akut-subakut yerleşimli fasiyal güçsüzlükle karakterizedir. Bell palside hastaların %60'ında ağrı, %60'ında lakrimasyonda azalma, %30-50'sinde tat duyusu değişiklikleri, %15-30'unda hiperakuzi eşlik eder. İnflamasyonun trigeminal sinire de yayılması sonucu nadir olmayarak ipsilateral yüz yarımında duysal semptomlar da eşlik edebilir. Tedavide oral steroid kullanılır. Hastaların %85'i genellikle 3 hafta içinde düzelir. Ancak hastaların bir kısmında rezidüel güçsüzlük kalabilir veya sinkinezi gelişebilir. Yine iyileşme sürecinde motor fasiyal sinir lifleri ile lakrimal glanda giden lifler arasında anormal bağlantılar gelişmesiyle yüz hareketleri, özellikle de yemek yeme sırasında, lakrimasyon gelişebilir ('timsah gözyaşları').[1, 25, 26]

Şekil 6. Üç boyutlu T2-ağırlıklı beyin manyetik rezonans görüntülemede aksiyal kesitte iki yanlı fasiyal sinir (üstte, kalın ok) ve vestibulokohlear sinir (altta, ince ok) görülüyor[a]



[a]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi arşivinden alınmıştır.

Periferik tipte fasiyal palsi enfektif, inflamatuar ve serebellopontin açı tümörü gibi neoplastik süreçlerde de gelişebilir. Ayrıca cerrahi süreçler sırasında iatrojenik olarak yaralanabilir. Ramsay Hunt Sendromu'nda; periferik tipte fasiyal palsi ile birlikte dış kulak yolunda veziküler döküntüler görülür. Varicella zoster enfeksiyonuna bağlı gelişir. Bell palsisine göre, Ramsay Hunt Sendromu'nda spontan düzelme daha nadirdir ve güçsüzlük daha belirgindir. Melkersson-Rosenthal Sendromu; fasiyal sinir felci, fasiyal ödem ve fissürlü dil tiradından oluşan granülomatöz bir hastalıktır. Rekürren fasiyal sinir felcine neden olur. Triadın tamamı ancak hastaların %25'inde görülür. Fasiyal sinir ve vestibulokohlear sinir beyin sapını beraber terk ettiğinden, serebellopontin açı tümörlerinde periferik tipte fasiyal güçsüzlükle beraber aynı tarafta sensorinöral işitme kaybı olması da sıktır. Erken tanı konmalı ve steroid tedavisiyle beraber antiviral tedavi de verilmelidir.[1] Bilateral fasiyal sinirin etkilenmesi ön planda Guillain-Barre sendromu, Lyme hastalığı, sarkoidoz, tüberküloz, HIV enfeksiyonu, meningeal karsinomatozu akla getirmelidir.[27]

Santral tipte fasiyal palsi: Yüzün sadece alt yarısında güçsüzlük vardır. Fasiyal sinirin supranükleer lezyonlarında görülür. Yüzün üst yarısının supranükleer innervasyonu bilateral sağlandığından, yüzün üst kısmı korunur. Selektif fasiyal güçsüzlük yapabilir. Yani hastada istemli kasıda güçsüzlük görülürken emosyonel ifadelerde yüzün her iki yarısında simetrik hareket izlenebilir. Bunun tam tersi de geçerlidir.[1]

Foville sendromu: İpsilateral 6. KS felci, periferik tipte fasiyal paralizi ve kontralateral hemiparezi görülür. Kortikospinal trakt etkilenimine bağlı gelişir.

Hemifasiyal spazm: Fasiyal sinirle innerve edilen kaslarda istemsiz, epizodik kasılmalarla karakterizedir. Sıklıkla tek taraflıdır.

Fasiyal sinirin beyin sapını terk ettiği yerde vasküler basıya bağlı gelişebilir. Nadiren, kavernom, tümör, demiyelinizasyon nedeniyle sinir kökünün etkilenimiyle de ortaya çıkabilir.[28] Karakteristik olarak tek tarafta frontalis kasının kasılmasına bağlı kaş yukarı kalkarken, aynı tarafta orbikularis okuli kasının kasılmasına bağlı göz kapanır. Buna da 'other Babinski' bulgusu denir. Bu bulgu, gerçek hemifasyal spazmı, fonksiyonel hemifasyal spazmdan ayırmada çok değerlidir.[29]

Vestibulokohlear Sinir (8. KS)

Anatomisi ve Görevi

Vestibüler ve kohlear olarak iki komponenti vardır. Vestibüler parçası denge, koordinasyon ve kişinin uzaydaki konumunu algılamasını sağlar. Kohlear parçası ise işitme duyusunu taşır. Primer işitme korteksi temporal lobda Heschl gyrusunda yer alır. İşitme değerlendirmesinde iletim tipi ve sensorinöral tip işitme kaybını ayırt etmek için Rinner ve Weber testleri uygulanır.

Rinne testinde; diyapozon titreştirildikten sonra bir tarafta öncelikle mastoid kemik üzerine konur. Hemen ardından kulağın hemen önünde tutulur. Hastaya hangi sesi daha güçlü duyduğu sorulur. Normalde, kulağın önündeyken duyulan ses her zaman daha yüksek algılanmalıdır. Ancak hasta sesi diyapozon mastoid üzerindeyke daha güçlü hissettiyse o zaman Rinne testi negatif denir ve o kulakta iletim tipi bir defekt var demektir.[6]

Weber testinde ise; diyapozon titreştirildikten sonra tam orta hatta vertekse konur. Normalde her iki kulakta ses eşit olarak duyulur. Tek taraflı iletim tipi işitme kaybı olduğunda ses, işitme kaybı olan kulakta daha iyi duyulur. Tek taraflı sensorinöral işitme kaybında ise ses, normal kulakta daha iyi duyulur.[6]

Hastalıkları

Ani sensorinöral işitme kaybı: Etiyolojide Bell palsi ve vestibüler nöritle benzer olarak viral bir neden suçlanır. Genellikle neden olan virüs saptanamaz. İşitme kaybı aniden ya da birkaç saat içinde gelişebilir.[1]

Diğer sensorinöral işitme kaybı yapan nedenler: Kohleanın, kohlear sinirin ya da 8. KS kök giriş zonunda beyin sapı iskemisi de ani işitme kaybına neden olabileceğinden, vasküler risk faktörü olan hastalarda inme de akla gelmelidir. Yine bazı ilaçlar neden olabilir. MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes), MERRF (myoclonic epilepsy with ragged-red fiber myopathy), Kearns-Sayre Sendromu, maternal kalıtılan diabet ve sağırlık (maternally inherited diabetes and deafness-MIDD) gibi birçok mitokondriyal hastalıkta da görülebilir.

Santral işitme kaybı: Santral işitme yollarındaki lezyonlara bağlı oluşur. Bu lezyonlar kohlear ya da dorsal olivar nükleus kompleksini, inferior kollikulusu, medial genikulat cismi ve temporal lobdaki işitme korteksini etkileyerek bu durumu oluşturabilir.

Vestibüler schwannoma (akustik nöroma): Serebellopontin açı tümörlerinin %90'dan fazlasını oluşturur. En sık sebep olduğu semptomlar yavaş ilerleyici tek taraflı işitme kaybı ve tinnitustur. Vertigo daha nadirdir.[1]

Vestibüler nörit: Ciddi vertigo, bulantı, kusma ve dengesizliğe neden olur. Semptomlar genellikle hızlı başlar, günler veya haftalar içinde yavaşça düzelir. Ancak hastaları %20'sinde bir yıl sonra bile hafif dengesizlik hissi kalabilir. İyi gidişli bir tablo olması ve genellikle kendiliğinden düzelmesi sebebiyle etiyolojide viral nedenler suçlanır. Ancak iskemi veya demiyelinizasyon da tek taraflı vestibulopatiye neden olabilir. Tedavi genellikle semptomatiktir. Kortikosteroid verilmesinin sınırlı vakalar dışında klinik olarak ek faydası saptanmamıştır.[30]

Benign Paroksismal Pozisyonel Vertigo (BPPV): Yataktan kalkma, yatak içinde dönme, eğilme gibi baş hareketleriyle tetiklenen kısa vertigo ataklarıyla karakterizedir. Bulantı-kusma ataklara eşlik edebilir. Otokonial membranda bulunan kalsiyum karbonat kristallerinin oradan ayrılarak semisirküler kanala düşmesi nedeniyle oluşur. Pozisyonel ataklar klinikte oldukça önemlidir, ancak bazı hastalar sürekli hafif bir dengesizlik halinden yakınabilirler. Genellikle yaşam boyu birkaç kez tekrarlar. Tanıda altın standart Dix-Hallpike testidir. Bu testte, pozisyonla tetiklenen geçici yukarı vuran-torsiyonel nistagmusun görülmesi tanı koyucudur. Semisirküler kanala düşen kristali yerine geri koymak için repozisyon manevrası (Epley manverası) yapılır.[31]

Meniere hastalığı: İşitme kaybı, tinnitus, kulakta doluluk gibi işitsel semptomlarla birlikte olan vertigo ataklarına neden olur. Zamanla işitme kaybı kalıcı hale gelir. Ataklar genellikle 20 dakikadan uzun sürmekle birlikte süreler değişken olabilir. Ciddi bulantı ve kusma ataklara eşlik eder. Hastalık gidişatı hastadan hastaya farklılık gösterir. Bazen ataklar oldukça nadirdir ve zamanla azalabilir. Fakat bazı hastalarda ise ataklar hayatı etkileyecek kadar sık olabilir ve hastada özürlülüğe yol açabilir. Hastalık genelde bir kulağı etkilese de, hastaların yaklaşık %30'unda zamanla bilateral tutulum olur.[1] Etiyolojide endolenf sıvısında artış suçlanmaktadır. Tedavide düşük tuz içerikli diyet, diüretikler, intratimpanik gentamisin enjeksiyonu ya da cerrahi denense de tedavi genellikle yüz güldürücü değildir.[1]

Vestibüler Paroksismi: Saniyeler ve dakikalar süren kısa vertigo ataklarına neden olur. Ataklar, tekrarlayıcı spontan vertigo atakları olarak ortaya çıkar. Tek taraflı işitme kaybı ya da tinnitus ataklara eşlik edebilir. Kısmen hasar görmüş sinirde spontan deşarjlar nedeniyle oluştuğu düşünülen trigeminal nevralji ya da hemifasiyal spazmın analoğu olabileceği düşünülmektedir. Sinire vasküler bası, demiyelinizasyon, travma ve tümör gibi nedenler ortaya çıkabilir. Nadir bir tablodur. Ataklar arası dönemde yapılan vestibüler testlerde ya da işitme testinde tek taraflı bulgular tespit edilebilir. Tedavide karbamazepin, okskarbazepin kullanlır. Karbamazepin veya okskarbazepine yanıt tanı kriterleri arasında yer almaktadır.[32]

Wallenberg Sendromu: Lateral medüller sendrom olarak da adlandırılan, lateral bulbus lezyonlarında ortaya çıkan bir tablodur. Genellikle posterior inferior serebellar arter enfarktlarına bağlı 8. KS çekirdeğinin etkilenmesiyle ortaya çıkar. Vertigonun yanı sıra diplopi, yüzde hipoestezi, Horner sendromu gibi diğer bulgular da eşlik eder.

Glossofaringeal Sinir (9. KS)

Anatomisi ve Görevi

Dilin arka 1/3'ünün tat duyusunu alır. Uvula, tonsiller, farinks, orta kulak ve karotis sinüsten duysal uyarı alır. Gag refleksinin afferenti

olarak görev alır. Motor lifleri kafatasını juguler foramen aracılığıyla terk eder. Stilofaringeus kası ve superior faringeal konstriktör kasları innerve eder. Parotid glandın parasempatik innervasyonunu sağlar.[6]

Hastalıkları

Glossofaringeal sinir felci: İpsilateralde gag refleksi kaybolur. Konuşma ve yutma sırasında faringeal elevasyon zayıfladığı için dizartri ve disfaji gelişir. Dilin arka kısmında tat duyusu azalabilir. Hastalar ağız kuruluğundan şikayet edebilir.[6]

Glossofaringeal nevralji: Tek taraflı dil kökü, tonsiller fossa, farinks ve orta kulakta şiddetli, bıçak saplanır tarzda ağrı ataklarıyla karakterize bir tablodur. Sıklıkla çiğneme, yutma, esneme gibi orofarinks hareketleri ile tetiklenir. Eş zamanlı 9. KS ve 10. KS köküne vasküler bası sonucu, glossofaringeal-vagal refleks arkının etkilenmesiyle, bradikardi ve nadiren asistoli gelişmesi sonucu senkopla beraber görülebilir. Trigeminal nevraljiye göre çok daha nadir görülür. Sinir köküne vasküler bası sık rastlanan bir etiyolojidir. Medikal tedaviden fayda görmeyen olgularda cerrahi dekompresyon denenebilir.[33,34]

Eagle Sendromu; 9. KS'nin elonge stiloid proçes veya ossifiye stilohyoid ligaman nedeniyle kompresyona uğraması sonucu oluşur. Glossofaringeal nevraljiyi taklit edebilir. Ancak bu sendromda ağrı daha sürekli künt bir ağrıdır. Ayrıca, boğazda yabancı cisim hissi veya disfaji tabloya eşlik eder.[35]

Vernet Sendromu: Juguler foramen içinden geçen yapıları etkileyen bir sendromdur. Neoplazi, künt ya da penetran travma, inflamasyon, enfeksiyon (özellikle varisella zoster enfeksiyonu) ve internal karotis diseksiyonu gibi durumlara bağlı gelişebilir. Glossofaringeal sinir, vagus ve spinal aksesuar sinir etkilenir.[1,36]

Vagus (10. KS)

Anatomisi ve Görevi

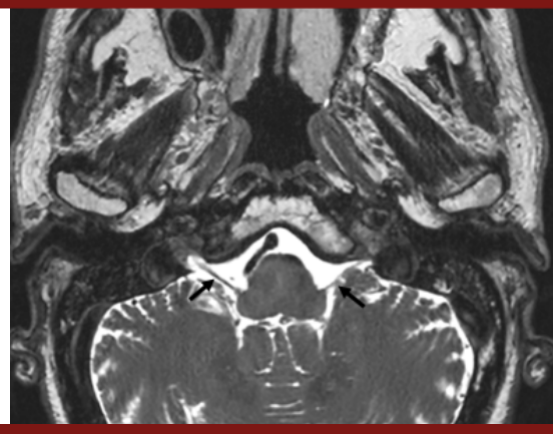
Dil kökünün dokunma duyusu ile tat duyusunu sağlar. Dış kulak yolu, farinks ve larinksten duysal uyarıları taşır. Palatal konstriktör kaslar, intrinsik laringeal kaslar ve faringeal kasların motor innervasyonunu sağlar. Glossofaringeal sinirle birlikte gag refleksinin efferenti olarak görev alır. Kardiyak, pulmoner, özefageal, gastrik, mezenterik ve myenterik pleksusa ait preganglionik parasempatik lifleri taşır.[6] Kafatasını juguler foramenden terk eder. Glossofaringeal sinir ve vagusun beyin MRG'de görünümü Şekil 7'de gösterilmiştir (Şekil 7).

Hastalıkları

Vagal sinir felci: Unilateral farinks, larinks ve dış kulak yolunun duyusu kaybolur. Disfaji, seste jabalaşma, uvula ve yumuşak damağın unilateral felci gelişir. Uvula lezyonun karşı tarafına doğru deviye olur. Otolaringeal muayenede vokal kordların tek taraflı paralizisi saptanır.[1]

Wallenberg Sendromu: Lateral medüller iskemiye bağlı gelişir. Nukleus ambiguus etkilenimine bağlı disfaji gelişir. Seste kabalaşma, azalmış gag refleksi, trigeminal sinir etkilenimine bağlı ipsilateral fasiyal duyuda azalma, serebellar pedinkül hasarına bağlı ekstremite ataksisi, ipsilateral Horner sendromu, spinotalamik trakt tutulumuna bağlı kontralateral vücut yarımında ağrı ve ısı duyusu kaybı ve vestibüler etkilenime bağlı vertigo gelişir.

Şekil 7. Üç boyutlu T2-ağırlıklı beyin manyetik rezonans görüntülemede aksiyal kesitte iki yanlı glossofaringeal sinir ve vagus birlikte görülüyor (ok)[a]



[a]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi arşivinden alınmıştır.

Opalski sendromu: Lateral medüller sendromun varyantıdır. Lezyonun servikal spinal korda yayılımına bağlı ipsilateral hemipareziyle birlikte görülmesidir. Piramidal yolların çaprazlaştığı seviyenin kaudalindeki kortikospinal lifler etkilenir.[37]

Spinal Aksesuar Sinir (11. KS)

Anatomisi ve Görevi

Aslında kraniyal ve spinal olmak üzere iki parçası vardır. Sinirin büyük kısmını spinal parça oluşturur. Kafatasını juguler foramenden terk eder. Bu nedele juguler forameni etkileyen hastalıklarda spinal aksesuar sinir de etkilenir (9. KS ve ve 10. KS ile birlikte). Sternocleidomastoid ve trapez kaslarını innerve eder. Sternocleidomastoid kası başı karşı tarafa çevirir. Trapez kası ise omuzları yukarı doğru kaldırır ve scapulayı stabilize eder.[6]

Hastalıkları

Spinal aksesuar sinir felci: Spinal aksesuar sinir posterior boyun üçgeninde seyrederken travmalara ve iatrojenik yaralanmalara oldukça açık haldedir. Üzerinde sadece subkutan doku ve cilt bulunur. Servikal adenopati, tümörler, radyoterapiye sekonder, iatrojenik yaralanma ve travma gibi durumlarda felci gelişebilir. En sık iatrojenik yaralanmaya neden olan operasyonlar lenf nodu biyopsisi ve karotis endarterektomidir. İntraoperatif monitorizasyonlar iatrojenik sinir hasarının önüne geçilebilir. Omuzda ağır yükler taşımak da 9. KS'de lokal travmaya neden olarak gerilme ve hasara sebep olabilir. Yine nöroaljik amiyotrofi, karotis arter diseksiyonu, üst servikal omurganın hiperekstansiyon hasarı, juguler ven kateterizasyonu ve omuz dislokasyonu gibi durumlarda hasarlanabilir.[6]

Hipoglossal Sinir (12. KS)

Anatomisi ve Görevi

Hipoglossal sinirin çekirdeği bulbusun medial kısmında bulunur. Kafatasını hipoglossal kanal aracılığıyla terk eder. Ardından internal karotid arterin ekstrakraniyal kısmının komşuluğunda aşağı

doğru hareket eder. Dallara ayrılarak stiloglossus, hipoglossus ve intrinsik dil kaslarını innerve eder.[6]

Hastalıkları

Hipoglossal sinir felci: İpsilateral dilde atrofi ve güçsüzlük olur. Dil dışarı çıkarıldığında ipsilateral dil kaslarında güçsüzlük nedeniyle dil lezyon tarafına doğru deviye olur. Sinir hipoglossal kanaldayken etkilenebilir. Hipoglossal kanalda etkilenim nedenleri; tümör, oksipital kondil kırıklarına yol açan künt ya da penetran travma, inflamasyon ve radyoterapi sonrası hasar olarak sayılabilir. Hipoglossal kanaldan çıktıktan sonra benzer sebeplerle periferik dalları da etkilenebilir. Nazofaringeal karsinoma ve kafa tabanını etkileyen metastazlar [12]. KS felcine en sık sebep olan malignitelerdir. Hipoglossal sinirle beraber 6. KS etkilenimi olması agresif bir klivus malignitesini kuvvetle düşündürür. Yine yakın komşuluğu nedeniyle karotis arter anevrizması ya da diseksiyonuna bağlı da 12. KS felci gelişebilir.[1]

Medial medüller sendrom: Bulbusun medial kısmını etkileyen klinik tablolarda ortaya çıkar. Hipoglossal sinir çekirdek etkilenimine bağlı ipsilateral dil güçsüzlüğü, piramidal yol etkilenimine bağlı kontralateral hemiparezi ve medial lemnisküs etkilenimine bağlı da kontralateral hemihipoestezi olur. Diğer kraniyal sinir etkilenimlerinde olduğu gibi bu beyin sapı sendromunun da vasküler, enfektif, inflamatuar ve neoplastik birçok nedeni olabilir.[1]

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Rucker JC, Seay MD. Cranial Neuropathies. In: Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, Newman NJ, eds. Bradley and Daroff's Neurology In Clinical Practice. 8th ed. Amsterdam: Elsevier; p.1783-1797.
2. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope* 1984;94(2):176-8. **[Crossref]**
3. Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. Smell identification ability: changes with age. *Science*. 1984;226(4681):1441-1443. **[Crossref]**
4. Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: a review. *Front Psychol*. 2014;5:20. **[Crossref]**
5. Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis*. 2012;46(3):527-552. **[Crossref]**
6. Campbell WW, Barohn RJ. DeJong's The Neurological Examination. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.
7. DeLuca GC, Joseph A, George J, Yates RL, Hamard M, Hofer M et al. Olfactory Pathology in Central Nervous System Demyelinating Diseases. *Brain Pathol*. 2015;25(5):543-551. **[Crossref]**
8. Kerr NM, Chew SS, Eady EK, Gamble GD, Danesh-Meyer HV. Diagnostic accuracy of confrontation visual field tests. *Neurology*. 2010;74(15):1184-1190. **[Crossref]**
9. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol*. 2014;13(1):83-99. **[Crossref]**
10. Morrow MJ. Ischemic Optic Neuropathy. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25(5):1215-1235. **[Crossref]**
11. Fry CL, Carter JE, Kanter MC, et al. Anterior ischemic optic neuropathy is not associated with carotid artery atherosclerosis. *Stroke*. 1993;24(4):539-542. **[Crossref]**
12. Hasanreisoglu M, Robenshtok E, Ezrahi D, Stiebel-Kalish H. Do patients with non-arteritic ischemic optic neuritis have increased risk for cardiovascular and cerebrovascular events? *Neuroepidemiology*. 2013;40(3):220-224. **[Crossref]**
13. Flahavan EM, Li H, Gupte-Singh K, et al. Prospective Case-crossover Study Investigating the Possible Association Between Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy and Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Exposure. *Urology*. 2017;105:76-84. **[Crossref]**
14. Tamhankar MA, Biousse V, Ying GS, Prasad S, Subramanian PS, Lee MS et al. Isolated third, fourth, and sixth cranial nerve palsies from presumed microvascular versus other causes: a prospective study. *Ophthalmology*. 2013;120(11):2264-2269. **[Crossref]**
15. Mullen E, Green M, Hersh E, Iloreta AM, Bederson J, Shrivastava R. Tolosa-Hunt Syndrome: Appraising the ICHD-3 beta diagnostic criteria. *Cephalalgia*. 2018;38(10):1696-1700. **[Crossref]**
16. Dosunmu EO, Hatt SR, Leske DA, Hodge DO, Holmes JM. Incidence and Etiology of Presumed Fourth Cranial Nerve Palsy: A Population-based Study. *Am J Ophthalmol*. 2018;185:110-114. **[Crossref]**
17. Haller S, Etienne L, Kövari E, Varoquaux AD, Urbach H, Becker M. Imaging of Neurovascular Compression Syndromes: Trigeminal Neuralgia, Hemifacial Spasm, Vestibular Paroxysmia, and Glossopharyngeal Neuralgia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37(8):1384-1392. **[Crossref]**
18. Maarbjerg S, Di Stefano G, Bendtsen L, Cruccu G. Trigeminal neuralgia - diagnosis and treatment. *Cephalalgia*. 2017;37(7):648-657. **[Crossref]**
19. Birlea M, Nagel MA, Khmeleva N, Choe A, Kleinschmidt-Demasters B, Hevner R, et al. Varicella-zoster virus trigeminal ganglioneuritis without rash. *Neurology*. 2014;82(1):90-92. **[Crossref]**
20. Vrcek I, Choudhury E, Durairaj V. Herpes Zoster Ophthalmicus: A Review for the Internist. *Am J Med*. 2017;130(1):21-26. **[Crossref]**
21. Assaf AT, Jürgens TP, Benecke AW, Riecke B, Blessmann M, Zrnc TA, et al. Numb chin syndrome: a rare and often overlooked symptom. *J Oral Facial Pain Headache*. 2014;28(1):80-90. **[Crossref]**
22. Maeda K, Taniguchi JI, Matsui K. Two cases of numb chin syndrome diagnosed as malignant disease. *Oxf Med Case Reports*. 2018;2018(12):omy097. **[Crossref]**
23. Keane JR. Internuclear ophthalmoplegia: unusual causes in 114 of 410 patients. *Arch Neurol*. 2005;62(5):714-717. **[Crossref]**
24. Hage R, Eshraghi SR, Oyesiku NM, Ioachimescu AG, Newman NJ, Biousse V, et al. Third, Fourth, and Sixth Cranial Nerve Palsies in Pituitary Apoplexy. *World Neurosurg*. 2016;94:447-452. **[Crossref]**
25. Hohman MH, Hadlock TA. Etiology, diagnosis, and management of facial palsy: 2000 patients at a facial nerve center. *Laryngoscope*. 2014;124(7):E283-93. **[Crossref]**
26. Özkale Y, Erol İ, Saygı S, Yılmaz İ. Overview of pediatric peripheral facial nerve paralysis: analysis of 40 patients. *J Child Neurol*. 2015;30(2):193-199. **[Crossref]**
27. Molinari G, Lucidi D, Fernandez IJ, Barbazza A, Vanelli E, Lami F, et al. Acquired bilateral facial palsy: a systematic review on aetiologies and management. *J Neurol*. 2023;270(11):5303-5312. **[Crossref]**
28. Yaltho TC, Jankovic J. The many faces of hemifacial spasm: differential diagnosis of unilateral facial spasms. *Mov Disord*. 2011;26(9):1582-1592. **[Crossref]**
29. Stamey W, Jankovic J. The other Babinski sign in hemifacial spasm. *Neurology*. 2007;69(4):402-404. **[Crossref]**
30. Shupak A, Issa A, Golz A, Margalit Kaminer, Braverman I. Prednisone treatment for vestibular neuritis. *Otol Neurotol*. 2008;29(3):368-374. **[Crossref]**

31. von Brevern M, Bertholon P, Brandt T, Fife T, Imai T, Nuti D, et al. Benign paroxysmal positional vertigo: Diagnostic criteria. *J Vestib Res*. 2015;25(3-4):105-117. **[Crossref]**
32. Strupp M, Lopez-Escamez JA, Kim JS, Straumann D, Jen JC, Carey J, et al. Vestibular paroxysmia: Diagnostic criteria. *J Vestib Res*. 2016;26(5-6):409-415. **[Crossref]**
33. Kandan SR, Khan S, Jeyaretna DS, Lhatoo S, Patel NK, Coakham HB. Neuralgia of the glossopharyngeal and vagal nerves: long-term outcome following surgical treatment and literature review. *Br J Neurosurg*. 2010;24(4):441-446. **[Crossref]**
34. Rey-Dios R, Cohen-Gadol AA. Current neurosurgical management of glossopharyngeal neuralgia and technical nuances for microvascular decompression surgery. *Neurosurg Focus*. 2013;34(3):E8. **[Crossref]**
35. Badhey A, Jategaonkar A, Anglin Kovacs AJ, Kadakia S, De Deyn PP, Ducic Y, et al. Eagle syndrome: A comprehensive review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;159:34-38. **[Crossref]**
36. Ferreira J, Franco A, Teodoro T, Coelho M, Albuquerque L. Vernet syndrome resulting from varicella zoster virus infection-a very rare clinical presentation of a common viral infection. *Neurovirol*. 2018;24(3):379-381. **[Crossref]**
37. KK P, R K, P C, Aiyappan SK, N D. A Rare Variant of Wallenberg's Syndrome: Opalski syndrome. *Clin Diagn Res*. 2014;8(7):MD05-6. **[Crossref]**

BÖLÜM 10
SİNİR SİSTEMİNDE LOKALİZASYON

Seher Naz YENİ
Ceren ALİŞ
Uğur UYGUNOĞLU

BÖLÜM 10.1
SUPRATENTORYAL

Seher Naz YENİ
Ceren ALİŞ

DOI: 10.5152/83101

Supratentoryal

Supratentorial

BÖLÜM HAKKINDA

Bu bölüm, nöroloji hastalarının değerlendirilmesinde önemli bir adım olan semptom ve muayene bulgularının kaynağını belirlemeye odaklanmaktadır. Yapılan çalışmalar beyin bölgelerinin belirli fonksiyonlara özel olduğunu göstermiştir. Günümüzde, sinir sisteminin işleyişinin temel prensibinin nöral ağlarla ortaya çıktığı anlaşılmakla birlikte, belirli kortikal alanların belirli fonksiyonlar için özelleşmiş olduğu gerçeği devam etmektedir. Bölümde, supratentoryal ve infratentoryal alanların anatomik ve fonksiyonel özellikleri ele alınmakta; frontal, temporal, parietal ve oksipital loblar ile serebellumun çeşitli işlevleri ve lezyonlarının klinik belirtileri detaylandırılmaktadır. Frontal lob lezyonları motor belirtiler, kişilik değişiklikleri ve epilepsi nöbetlerine neden olabilirken; temporal lob lezyonları bellek bozuklukları ve epilepsi nöbetlerine yol açabilir. Parietal lob lezyonları kortikal duyusal kusurlar ve Gerstmann sendromu gibi belirtilerle kendini gösterebilir. Oksipital lob lezyonları ise görme kaybına neden olabilirken; serebellar lezyonlar denge kusuru, bulantı-kusma gibi semptomlara neden olur. Bölüm, nörolojik hastalıkların ve lezyonların belirtilerle ilişkisini anlamada altın standart olan anatomo-fonksiyonel bölgelerin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: sinir sistemi, lokalizasyon, supratentoryal, infratentoryal

ABOUT the CHAPTER

This chapter focuses on determining the source of symptoms and examination findings, a crucial step in evaluating neurological patients. Studies have shown that brain regions are specialized for certain functions. Today, while the fundamental principle of the nervous system's functioning is understood to emerge from neural networks, the reality that specific cortical areas are specialized for specific functions remains. The chapter discusses the anatomical and functional characteristics of supratentorial and infratentorial regions, detailing the various functions and clinical manifestations of lesions in the frontal, temporal, parietal, and occipital lobes as well as the cerebellum. Frontal lobe lesions can cause motor symptoms, personality changes, and epilepsy seizures; temporal lobe lesions can lead to memory disorders and epilepsy seizures. Parietal lobe lesions may manifest as cortical sensory deficits and Gerstmann syndrome. Occipital lobe lesions can result in vision loss, while cerebellar lesions cause balance problems and symptoms such as nausea and vomiting. The chapter emphasizes the importance of anatomico-functional regions as the gold standard in understanding the relationship between neurological diseases and symptoms.

Keywords: nervous system, localization, supratentorial, infratentorial

Supratentoryal

Nöroloji hastasını değerlendirmede en önemli basamaklardan bir tanesi yakınmaların, muayene bulguların kaynağını belirlemektedir. Bu bölümde yukarıda öğrendiğimiz temel bilgileri kullanarak mevcut bulgu ve belirtileri nasıl lokalize edeceğimizi göreceğiz.

19.yy a kadar beynin işleyişinin bir bütün olarak meydana geldiği düşünülürdü (holistik yaklaşım). F.J. Gall beynin işleyişinde belirli bölgelerin özelleştiğini ilk söyleyen bilim insanı oldu (1758-1828).1 Böylece beynin, her biri ayrı bir görevi üstlenmiş pek çok organdan oluştuğu görüşü gelişti. Gall ayrıca yüksek kortikal fonksiyonların işleyişini skolastik felsefeden farklı düşündü. Skolastikler, örneğin bellek fonksiyonunu bir bütün olarak gerçekleşen temel bir işlev olarak görürken Gall, materyal spesifik hafıza olduğunu tanımladı (sözler için semantik bellek, gerçekler için deklaratif bellek vb.). Ayrıca, bu görevlerin farklı yerlerde temsil edilse de birbirleri ile yakın olarak yerleşmiş ve ilişkide olduklarını iddia etti. 1820'den itibaren kortekste yer alan sınırlı lezyonlarla ilişkili çeşitli fonksiyonla-

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Seher Naz Yeni[1]
Ceren Aliş[2]

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: snaz@iuc.edu.tr
cerencivcik@gmail.com

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Yeni SN, Aliş C. Supratentoryal. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 134-142. Cilt I.

rın aksadığına dair pek çok vaka yayınlandı. İlk detaylıca tariflenen bölge Broca'nın konuşma merkezi oldu.[1] Giderek beyin cerrahisindeki çalışmalar belirli anatomik bölgelerin belirli fonksiyonlara sahip olduğunu gösterdi ve bu şekilde korteksin anatomo-fonsiyonel haritaları oluşturuldu. K. Broadman kullanılan haritalardan en yaygın olanını 1909 yılında çizmiştir (Broadman haritası-BA).[2] Günümüzde ise, her ne kadar bu lokalizasyoncu yaklaşım tümden terk edilmediyse de sinir sisteminin çalışmasındaki temel prensibin nöral ağlarla ortaya çıktığı anlaşılmıştır. 2002 yılında Friston, "Fonksiyonel spesiyalizasyon fonksiyonel integrasyon olmadıkça anlamsızdır" demiştir.[3] Beyindeki nöral bağlantıların haritasına "connectome" denir. Bu bağlantısallığı anlama çalışmalarına da connectomics denmektedir.[4]

Ancak, belirli kortikal alanların belirli fonksiyonlar için özelleşmiş olduğu gerçeği halen geçerlidir ve bunların anlaşılması nörolojik hastalıkları ve lezyonlarla belirtiler arasındaki ilişkileri anlamada altın standarttır.

Verili bir belirti ve bulgular kümesinde, hekim ilk olarak sinir sisteminin hangi fonksiyonlarının aksadığını sorgular. Yüksek kortikal işlevler, motor beceriler, ekstrapiramidal sistem, serebellar sistem ile ilişkili motor fonksiyonlar, somatosensoryel sistem, sensoryel fonksiyonlar etkilenmiş olabilir. Daha sonra etkilenen fonksiyonların merkezi ya da periferik sinir sisteminden mi kaynaklandığı sorusu gelir. İşte bu bölüm merkezi sinir sisteminde lokalizasyonu belirleyen önemli anatomo-fonksiyonel bölgeleri öğretmeyi amaçlamaktadır.

Frontal Lob

Frontal loblar rolandik sulkusun önünden başlar. Her iki frontal lob korpus kallozum aracılığıyla birbiriyle bağlantıdadır. İnsanda en büyük lob olan frontal lob anatomo-fonksiyonel bölümlere ayrıldığında prefrontal korteks, suplementer- premotor korteks, motor korteks alanları öne çıkar.[5,6]

Tablo 1. Frontal lob önemli anatomik ve fonksiyonel alanlar (BA: Broadman haritası)[a]

Fonksiyon	Anatomik alan
Motor alanlar	BA 4,6,8
Broca konuşma merkezi	BA 44-45
Sfinkter kontrol merkezi	Anterior singulat girus ve sağ dorsolateral prefrontal korteks
Yüksek kortikal fonksiyonlar	Prefrontal lob

[a]Ropper A, Samuels MA, Klein JP, Prasad S. Adams and Victor's Principles of Neurology. 11th edition. New York: McGraw Hill Medical Books; 2019 kaynağından alınmıştır.[6]

Motor Belirtiler

Motor korteksi ve subkortikal motor yolları (kortikopiramidal traktus) içine alan lezyonlar karşı beden yarısında ilişkili kas gruplarında parezi/plejiye neden olur. Bu parezi lezyonun yaygınlığına bağlı olarak hemiparezi ya da monoparezi ve hatta mesela sadece elde parezi şeklinde de ortaya çıkabilir.

Broadmanın 8. alanı baş ve gözlerin karşı tarafa doğru dönmesini sağlar.[6]

Ayrıca Broadmanın 8. alanında ve subkortikal alanlarındaki lezyonlarda Vulpian kuralına neden olabilir. Tipik olarak bu belirti, orta serebral arter, karotis arter tıkanmaları gibi büyük damar olaylarında karşımıza çıkar. Karşı beden yarısında hemipleji gelişmiştir. Derin tendon refleksleri canlıdır, patolojik refleksler mevcuttur. Baş ve gözleri ise lezyon tarafına doğru deviye olmuştur ve istemli olarak diğer tarafa bakamaz.

Eğer lezyon dominant hemisferde ise, Broca alanı da etkilenebilir. Motor afazi gelişir. Motor afazide hasta motor emirleri anlayıp, uygularken konuşma becerisini kaybettiği için sözlü cevaplar veremez (ekspresif afazi).

Yakalama refleksi frontal lob lezyonlarında karşı beden yarısında ortaya çıkabilir. Bu refleks primitif bir reflekstir. Yenidoğan döneminde fizyolojik olarak vardır ve hayatın altıncı ayından itibaren kaybolur. Bu refleksin tekrar ortaya çıkması karşı frontal lobda lezyon olduğunu düşündürür. Kişi avucuna bir şey değdiğinde istem dışı olarak nesneyi tutar.[6]

Kişilik Değişimi (Frontal Lob Sendromu)

Edinilmiş sosyal davranışlarımızın oluşumunda frontal loblar önemli bir rol oynar. Çalışma belleği (working memory), dikkatin sürdürülmesi ve dikkatin kontrolü, soyut düşünce, muhakeme, planlama, başlatma ve yönetme gibi yüksek kortikal fonksiyonlar prefrontal assosiyasyon alanlarında gerçekleşir.[6]

Frontal lobun lezyonları kişilik değişikliklerine neden olabilir. Dürtü kaybı, inisiasyon ve motivasyon azalması, verbal çıkışta azalma, apati, yavaşlama (abuli), kişisel hijyen bozulması şeklinde ortaya çıkan belirtiler izlenir ve apatik demans olarak da isimlendirilebilmektedir. Bu belirtiler dorsolateral prefrontal lob lezyonlarında belirgindir. Bu bölge yönetici işlevlerden karmaşık dikkat işlevlerine, dikkati sürdürme, aynı anda iki şeye birden dikkat edebilme, çeldirici uyaranları dikkat alanı dışında tutabilme, vb. aracılık eden bölgelerdir.[7] Kısa süreli belleğin oluşumunda, prefrontal korteks ile parietal angular girusun yönetici olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, uzun süreli bellekten bilginin geri çağrılması, hatırlama işleminde prefrontal assosiyasyon korteksinin de, dikkate sekonder olarak işlevi vardır.

Bazı frontal lob sendromlu hastalarda yukarıdakinin tam tersi bir klinik ortaya çıkabilir. Uygunsuz davranışlar, dürtüsellik, küfürlü, cinsel içerikli açık saçık konuşma, antisosyal davranışlar, kişisel hijyenin bozulması şeklinde dizinhibe hale de gelebilirler. Bu belirtiler ise BA 10,11,12,47 alanlarında ya da orbito-frontal prefrontal korteks ve anterior singulat girus lezyonlarında izlenir.[6]

Frontal lob yerleşimli lezyonlar davranış değişikliği ile birlikte sfinkter kusuruna da neden olabilir. Uygunsuz idrar kaçırma, utanç duymama dikkati çeken belirtilerdir. Son PET çalışmaları sfinkter merkezi kontrolünün anterior singulat girus ve sağ dorsolateral prefrontal korteks olduğuna işaret etmektedir.[8]

Böylece, davranışsal değişikliklerin ortaya çıktığı hastalarda frontal lob sendromu düşünülmeli ve olası yer kaplayıcı lezyon, demansiyel süreçler, ensefalit ve travma sekelleri açısından araştırılmalıdır.

Frontal Lob Epilepsi Nöbetleri

Frontal lob lezyonları epilepsi nöbetlerine de neden olabilir. Bu nö-

betlerin de kendine has özellikleri olabilir. Bir epilepsi nöbetinin frontal lob kaynaklı olduğunu söylemek her zaman mümkün olamasa da, tipik bazı nöbet özellikleri tarif edilebilir.

Fokal frontal lob nöbetleri motor korteksten kaynaklandığında fokal motor nöbet şeklinde görünür. Bu belirtiler motor korteksin kontralateral beden bölümünde ritmik istemsiz atmalar şeklinde ortaya çıkar (klonik). Belirtiler motor kortekste homonkulustaki etkilenen kas gruplarında ortaya çıksa da diğer kas gruplarına giderek yayılır. Bu yayılıma Jaksonyen march (yürüyüş) denmektedir. Broadman'ın 8. alanı baş ve gözlerin karşı tarafa bakmasını sağlar. Bu alandan kaynaklanan nöbetlere fokal adversif nöbet denir ve baş ve gözler istemsiz olarak, çoğunlukla klonik atımlarla baş karşı tarafa doğru döner.[9,10]

Prefrontal frontal lob kaynaklı epilepsi nöbetleri ise, koordine olmayan, aşırı, tuhaf motor hareketlerle ortaya çıkabilir ve bunlara hiperkinetik (hipermotor) nöbetler denmektedir.

Hiperkinetik frontal lob nöbetleri sıklıkla kısa sürelidir, uykuda tekrarlama eğilimindedir, olduğu zaman kümelerle tekrarlar ve sıklıkla bu nöbetlerin bitiminde postiktal dönem izlenmez (ya da çok kısa sürelidir).[9]

Frontal Lob ile İlişkili Sendromlar

Tarihsel bir olgu: Phineas Gage olgusu
Demiryolu maden işçisi olarak çalışmaktayken, bir kaza sonucu demir bir sopa kafatasını delerek sol frontal lobun tamamını hasarladı. 19. yy. ilk yarısında gerçekleşmiş bu kazaya rağmen hasta yaşadı. Ancak, ciddi davranışsal değişikler gelişti. Anti-sosyal davranışlar, küfürlü konuşma, sosyal sorumluluklarını alamama vb. (Frontal lob dizinhibe sendromu). Bu hastanın önemi beynin bir bölümüne gelen zararın sonuncunda kişiliğin değişmesinin mümkün olduğunu gösteren ilk hasta oluşudur. Beyin-akıl ikilemini anlamaya ve de beyinde anatomo-fonksiyonel lokalizasyonun anlaşılmasına katkıda bulunmuştur.[12]

Foster Kennedy sendromu

Frontal lobun orbitofrontal alanında ya da olfaktor oluktan kaynağını alan, örneğin meningioma gibi lezyonlarda karşımıza bu sendrom çıkabilir. Tümörün bası etkisi ile ipsilateral anosmi ve ipsilateral optik atrofi gelişmektedir. Karşı optik sinirde ise kafa içi basınç artışına bağlı olarak papil ödem görüntüsü izlenebilir. Bu triada Foster Kennedy sendromu denir.[11]

Temporal Lob

Temporal loblar frontal lobun arkasında ve altında, parieto-oksipital lobun önünde kendi üstüne kıvrılmış bir halde yerleşiktirler. Temporal loblar limbik sistemin bir parçası olup pek çok bağlantıya sahiptir. Medial yüzeyde hipokampus, amigdala ve de unkus yer alır. Frontal lob ile de yoğun bağlantıları mevcuttur. Papez halkası bu yapılardan geçer.[13]

Fonksiyonel önemi olan anatomo-fonksiyonel alanlar aşağıda sıralanmıştır.

Temporal lobda yer alan önemli anatomo-fonksiyonel bölümler

Limbik sistemi oluşturan yapıların hangileri olduğu ile ilgili çeşitli görüş farklılıkları olsa da hipotalamus, hipokampal formasyo, hipokampal girus, amigdala, unkus, singulat girus, insula, septal alan, prefrontal lob olarak sıralanabilir. Papez halkası ise limbik yapıların, uzun süreli bellek, emosyonların oluşuma katılan bağlantıları ifade etmektedir. Entorinal korteks, perforan yol, hipokampus, forniks, mamiller cisimler, mamillotalamik yol, talamusun anterior nukleusu, internal kapsül, singulat girus, singulum, parahipokampal girus ve tekrar entorinal korteks olarak çevrelenir.[14,15]

Tablo 2. Önemli anatomik alanlar ve ilişkili fonksiyonlar[a]

Anatomi	Fonksiyon
Hipokampus	Uzun süreli açık ("explicit") belleğin pekiştirilmesi, uzamsal navigasyon
Unkus	Koku duyusunun santral temsili
Amigdala	Korku, kaygı, agresyon vb. çeşitli emosyonların kontrolü, karar verme süreçleri, seksüel fonksiyonlar
(Heschl girus) (BA 41, 42)	Primer işitsel (odituar) korteks
Fusiform girus (BA 37)	Tanıma işlevi

[a]Ropper A, Samuels MA, Klein JP, Prasad S. Adams and Victor's Principles of Neurology. 11th edition. New York: McGraw Hill Medical Books; 2019 kaynağından alınmıştır.[6]

Temporal Lob Belirtileri: Bellek Bozuklukları

Medial temporal yapılar ve prefrontal korteks, parietal korteks, mamiller cisimler ve talamus bellek işlevlerinde görev alan önemli yapılardır. Bellek işlevleri oldukça geniş nöral ağlarda ve farklı bellek işlevleri farklı anatomo-kortikal alanların görevi olarak ortaya çıkmaktadır.[16,17] Prefrontal korteksin dikkat, dikkatin sürdürülmesi ve çalışma belleğinde önemli olduğuna değinmiştik. Medial temporal yapılar, hipokampus ise girdilerin uzun süreli belleğe depolanmasında pekiştirme görevini yerine getirir.17 Hastalar, anlık ve kısa süreli bellek işlevlerinde sorun yaşamaz iken, mesela sohbeti sürdürebilseler de, bu deneyimi depolayamadıkları için bir süre sonra sohbet ettiklerini ve sohbetin içeriğini hatırlamayacaklardır, unutmuş olacaklardır. Uzun süreli bellek depolarının medial temporal lobda olmadığı ancak bu yapıların depolama işlevini üstlendiği gösterilmiştir. Bu nedenle, bu tür bir hasta hasarlanmadan önceki bilgiyi, daha önce depolandığı için koruyacaktır (retrograd amnezi olmayacaktır).7 Anterograd amnezi iki taraflı medial temporal yapılarda ortaya çıkan hasarlarda gözlenir. İki taraflı geçirilmiş herpes ensefaliti, otoimmün limbik ensefalit vb. Ancak tek taraflı temporal lob epilepsilerinde de materyal spesifik bellek sorunları tarif edilmiştir. Dominant hemisfer temporal lob epilepsilerinde verbal bellek kusurları (uzun süreli belleğe kaydetme sorunları) olurken, non-dominant temporal lob epilepsilerinde ise görsel bellek sorunları ön planda görülmektedir.

Primer işitme (odituvar) merkezi superior temporal girus ve temporal lobun mediale doğru kıvrıldığı lateral sulkusta yer alan Heschl girusta konumlanmıştır ve kokleadan gelen işitsel uyarıları algılar. Tek taraflı lezyonunda bariz bir işitme kaybı olmaz. Ancak lezyon iki taraflı olduğunda kortikal sağırlık gelişir. Kortikal sağırlık çok nadirdir, hasta hiçbir sesi duyamaz.[18]

Wernicke alanı superior temporal girusta (BA 22) yerleşik bir alandır ve dil ile ilişkili bir fonksiyondur. Dilin hem yazılı hem de işitsel olarak algılanması Wernicke alanında gerçekleşir. İzole Wernicke

afazisi sıklıkla kardiyak embolilere sekonder olarak orta serebral arter inferior divizyonunun etkilenmesi ile ortaya çıkar. Travma, tümöral olaylara bağlı da gelişebilir. Eşlik eden hemiparezi benzeri belirtiler sıklıkla yoktur. Klinik görünümde hasta konuşmakta ve yazabilmektedir. Ancak, anlama olmadığı için konuşulan dil anlamsızdır. Yeni kelimeler (neolojizm) üretilir. Parafaziler olabilir. Konuşma dilbilgisine uygundur ve olağan hızda ve akıcıdır. Klinik görünüm psikiyatrik bir tanıyı düşündürebilir.[6]

Olgu sunumu: H.M.
1953 yılında dirençli epilepsi nöbetleri nedeniyle iki taraflı olarak meziyal temporal lobları alınmıştır (hipokampus, amigdala, entorinal korteks). Ameliyat sonrası nöbetleri azalmış ama ciddi bir anterograd amnezi geliştirmiştir. 2008 yılında ölene kadar bellek fonksiyonlarını anlamak adına pek çok araştırmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmalar kognitif psikolojinin anlaşılmasına katkıda bulunmuştur. Belleğin oluşumunda farklı yolakların olduğunun anlaşılmasını sağlamıştır. H.M. 'de bellek kayıpları, prosedürel belleği ve çalışma belleğini etkilememiş, yeni motor beceriler kazanabilmiş ama otobiyografik bellek etkilenmiştir. Ameliyattan sonra olan olayları kaydedememiş ve de kayıttan getirememiştir. Ayrıca, ameliyattan önceki 1-2 yıllık hatıraları da unutmuştur. Bu da bize hipokampusun pekiştirme görevini sürdürmede önemini vurgulamaktadır. Hali hazırda depolanmış bilgi hatırlanırken, henüz tam pekiştirilmemiş bilgiler zorlukla ya da hiç hatırlanamamıştır. H.M. ameliyattan sonra taşındıkları evinde yaşamaya adapte olsa da, dışarıya çıktığında evini bulamamıştır. Ama, motor beceriye dayalı (prosedüral bellek) bir işi öğrenip sürdürmüştür. Ama sorulduğunda ne iş yaptığını hatırlayamamıştır.

Temporal Lob Epilepsi Nöbetleri

Fokal başlangıçlı nöbetlerin önemli bir kısmı temporal lob kaynaklıdır. Temporal lob nöbetleri klinik belirtileriyle kendine has belirtilere neden olur ve bu özellikleri ile diğer bölge nöbetlerinden ayırt edilebilir. Aura temporal lob nöbetlerinde sıklıkla nöbetin ilk belirtisidir ve auralar temporal loba özgü olabilir. Bunlar, epigastrik yükselme hissi, korku hissi, tek taraflı piloereksiyon, bulantı, öğürme, kötü koku-tad duyumları(unkus), deja vu benzeri deneyimler, vertigo ve odituvar (BA 41,42) veya vizüel halüsinasyonlar şeklinde sıralanabilir. Bu tür aurayı izleyerek ortaya çıkan belirtilerden başka otomatizmalar da temporal lobu işaret edebilir. Bunlara oro-alimenter otomatizma denir. Otomatizmalar amaçlı imiş gibi görünen bazıları jest benzeri olan tekrarlayıcı hareketleridir (yalanma, yutkunma, el işaretleri vb.).[6,19] Temporal kaynaklı epilepsi nöbetlerinin bir kısmı tedaviye dirençli olur ve hastalarda yapısal lezyonlar görülebilir. Hastaların muayenesinde emosyonel fasiyel asimetri görülebilir. Bu fasiyel paralizi olmaksızın, sadece gülümserken ortaya çıkan fasiyel asimetridir. Meziyal temporal lob epilepsisi en sıklıkla karşılaşılan fokal başlangıçlı epilepsi nöbetlerindendir ve sıklıkla hipokampal skleroza sekonder gelişir. Ancak, gelişimsel malformasyonlar, vasküler venöz malformasyonlar (kavernom), herpes ensefaliti sekeli, yer kaplayıcı lezyonlar da sıktır.[19]

Temporal Lob ile İlişkili Sendromlar

Kluver Bucy sendromu: iki taraflı medial temporal yapıların hasarı sonucu ortaya çıkabilen bir tablodur. Hasar özellikle amigdala çekirdeklerindedir. Belirtiler, azalmış korku davranışı, vizüel agnozi, hiperoralite (her şeyi ağzına sokma), hiperseksualite, aşırı yeme davranışı şeklinde ortaya çıkar. İlk olarak Kluver ve Bucy tarafından Rhesus maymunlarında tarif edilen bu tablo iki taraflı herpes ensefaliti gibi olaylar sonrası insanlarda da gözlenmiştir. Tüm belirtiler izlenmeyebilir. En sıklıkla, sakinlik (placidite), vizüel agnozi, yeme davranışında (bulimia) bozukluklar, hiperoralite, hipermetamorfoz (vizüel uyarılara aşırı yönelim), amnezi görülmektedir. Bunlardan üçünün varlığında parsiyel Kluver Bucy sendromundan bahsedilebilir.[20]

Unkal herniasyon: unkus tentoryumun serbest tarafından aşağıya kayabilir ve mezensefalon ve 3. kranyal sinire (okulomotor) baskı yapabilir. Kafa içi basıncının artması sonucu ortaya çıkar, en sıklıkla orta fossada yer alan akut hematomlar neden olmaktadır. En erken belirti herniasyonun olduğu tarafta midriyazis gelişmesidir. Beyin sapına baskı ile giderek bilinç kapanır. Yine bu baskı serebral pedünküle de bastırarak karşı beden yarısında hemiplejiye neden olabilir. Ancak basınç daha da arttığı takdirde karşı serebral pedinkül de tentoryuma itilebilir ve ipsilateralde de hemipleji gelişebilir (Kernohan belirtisi).[21]

Parietal Lob

Parietal loblar önde rolandik sulkus, arkada parieto-oksipital fissür ve aşağıda temporal lob ile komşuluk içerisinde yer alır. Tanımlanan sınırlar fonksiyonel alanlarla her zaman uyumlu olmayabiliyor, özellikle ufak ve geçiş bölgesi şeklinde olan parietal lobda bu durum barizdir. Parietal loblar duyusal girdilerin entegre edildiği önemli kortikal alanlardır. Somatosensoryel korteks talamusun ventrolateral ve lateral çekirdeklerinden projeksiyonlar alır.[5] Parietal loblar somatik duyunun entegrasyonundan sorumludur. Aynı motor kortekstekine benzer bir şemanın duysal kortekste de olduğu düşünülmektedir. Yüze ve gövdeye ait duyu çift taraflı yer alıyor olabilir ancak ekstremiteler tek taraflı temsil edilmektedir.[5]

Tablo 3. Parietal lob önemli anatomik alanlar ve ilişkili fonksiyonlar[a]

Anatomi	Fonksiyon
Somatosensoryel korteks (BA 3,1,2)	Somatik duyunun algılanması
Süperior parietal girus (BA5,7)	Duyusal girdilerin entegrasyonu (BA 5) Uzaysal konumun algılanması (BA 7)
Supramarginal girus (BA 40)	Duyunun entegrasyonu, uzaysal konumun algılanması ve ayna nöron sisteminin parçası
Angular girus (BA 39)	Uzaysal kognisyon, sayısal işleme, dilin vizüel olarak algılanması, dikkat, "theory of mind"

[a]Ropper A, Samuels MA, Klein JP, Prasad S. Adams and Victor's Principles of Neurology. 11th edition. New York: McGraw Hill Medical Books; 2019 kaynağından alınmıştır.[6]

Kortikal Duyusal Kusuru

Postsantral korteks somatik duyunun karşılanmasından, algılanmasından, analiz, sentez ve entegrasyonundan sorumludur. Bu nedenle lezyonlarında (BA 3,1,2) karşı beden yarısında duyu eşiğinin yükselmesi ortaya çıkabilir. Anestezi (tam hissizlik) beklenmez. Sıklıkla karşı beden yarısında hipoestezi olur. [5]

Duysal assosiyasyon alanlarında ise daha çok entegratif fonksiyonlar mevcuttur ve yapısal lezyonlarında duyuların ayrımlaştırılması, nitelenmeleri, lokalize edilmeleri gibi fonksiyonlarda sorun-

lar ortaya çıkar ve buna kortikal duyu kusuru denir. Gnozis duyusal uyaranların yüksek kortikal sentezidir ve duyuların algılanması ve idrak edilmesini sağlar. [5]

İki nokta ayrımı bozukluğu- her bir beden yarısında taktil duyu muayenede normal olarak değerlendirilse de eşzamanlı taktil duyusal uyaran verildiğinde hasta etkilenen beden yarısındaki uyaranı fark etmez.

Astereognozi- Gözleri kapatılan hasta, eline verilen nesnelerin ne olduklarını anlayamaz. Lezyon BA 5'i içine aldığında bu bulgu karşımıza çıkar.

Agrafestezi: Avuç içine yazılan rakam, harfleri ayırt edemez.

İki nokta ayırımı- Aynı beden yarısında, belirlenmiş mesafelerde iki eşzamanlı taktil uyaranı tek uyaran gibi algılar yani iki noktasal uyaranı ayırt etme becerisinin kaybıdır.

Anosagnozi- Dominant olmayan parietal lob lezyonlarında ortaya çıkan bu bulguda kişi, hasta olan beden yarısına yabancıdır. Tipik olarak vasküler lezyonlarda gözlenir. Sağ MCA enfarktı sonucu sol hemiplejisi olan hastaya yakınması sorulduğunda başının ağrıdığını, tansiyonun yükseldiğini söyler ancak sol tarafının felçli olduğundan hiç bahsetmez. Sanki o taraf ona ait değildir. [5]

Amorfosentezi- Karşı beden yarısını (kol, bacak) algılama, uzaysal konumunu belirleme becerisinin kaybıdır.

Sensoryel afazi- Wernicke alanındaki lezyonlar reseptif tipte afazilere neden olurlar. Hasta söylenenleri anlamaz. Sürekli konuşur. Ancak konuşma içerikten ve diyalogdan yoksundur. Neolojizm vardır (Bkz. temporal lob).[5,6]

Angular ve supramarginal girus lezyonlarında ise, lezyon özellikle derin akmadde liflerini de etkilemişse görme alan defisitleri olabilir (alt kuadrantaoptik homonim görme alanı defisitleri).

Agrafili Aleksi- dominant angular girus lezyonlarında ortaya çıkar. Kişi okuyamaz (aleksi) ve de yazamaz (agrafi). [5]

Apraksi-ideokinetik(ideomotor) apraksi sıklıkla kolu etkiler. Güçsüzlük yoktur. İnce motor beceriler yapılamaz hem spontan hem de taklit edilerek gerçekleştirilemez çünkü planlaması bozuktur (lezyondan önce yapılabilen beceriler).Bu durum premotor ve corpus callosum anterior lezyonlarında ortaya çıkar.[22]

Oysa, ideasyonel apraksi öncelikle supramarginal girus lezyonları ile oluşur. Bu tür aprakside hasta hareketi spontan olarak gerçekleştirebilse de, kompleks bir hareketi hayali olarak taklit etmesi istendiğinde beceremez.

Glial tümörü olan hasta opere edildikten 3 yıl sonra tümörün nüksetmesi ile ikinci bir operasyon geçirdi. Ameliyat sonrası belirgin bir nörolojik kaybı yoktu. Ancak, operasyon sonrası hastada bir ilüzyon gelişti. İlaçlarını içtiğinde ilaçların arkasından (sırtını kastediyor) kaçtığını algılıyordu ve bu nedenle ilaç içerken ailesinden sırtını sıkı sıkıya tutmasını ve de örtmesini talep ediyordu.
Bu hasta vizuo-spasyal bir yeti kaybı yaşıyordu. Yaşadığı belirti bedeni ile ilişkili algısının bozulması şeklindeydi. Bu bulgu bize tümörün parietal lob yerleşimli olduğunu işaret ediyor.

Parietal Lob ile İlişkili Sendromlar

Gerstmann syndrome- dominant hemisferde angular girusta lezyon olduğunda ortaya çıkan bir sendromdur. Çoğunlukla vaskülerdir. Bu sendromda;

Sağ-sol ayrımı bozukluğu

Parmak agnozisi: parmaklarını ayırt edememe (mesela işaret parmağını gösteremez)

Akalkuli: matematiksel işlemleri yapamama

Agrafi: yazı yazamama şeklinde belirtiler görülür[23]

Oksipital Lob

Serebral hemisferlerin en arka bölümüdür. Fonksiyonel olarak sadece görme ile ilişkilidir. Optik radyasyo kalkarin fissürün alt ve üst bölümlerinde sonlanır. Broadmann'ın alan 17,18,19'undan oluşur.

Tablo 4. Oksipital lobda yer alan önemli anatomo-fonksiyonel bölümler.[a]

Fonksiyon	Anatomi
Primer vizüel alan	Kalkarin fissür (BA 17)
Vizüel assosiyasyon alanları	BA 18, 19

[a]Ropper A, Samuels MA, Klein JP, Prasad S. Adams and Victor's Principles of Neurology. 11th edition. New York: McGraw Hill Medical Books; 2019 kaynağından alınmıştır.[6]

Görme Kaybı

Tek taraflı oksipital lob lezyonları homonim hemianopsiye neden olur. Karşı gözün temporal, ipsilateral gözün nazal görmesi etkilenmiştir.

İki taraflı primer görme alanı etkilenirse kortikal körlük gelişir. Hastanın ışık refleksi korunmuştur ancak görme yoktur. Vasküler lezyonlarda maküler görme korunabilir. Bunun muhtemel sebebi makulanın vaskülarizasyonunun orta serebral arter olmasıdır. Bu nedenle, tünel vizyon olabilir. Sanki bir tünelden bakar gibi sadece merkezi bir görmenin korunduğu, periferik alanların görünmediği bir görme alanı defisitidir. Broadman 18 ve 19. alanlar primer vizüel korteksten uyarıları alıp işleyen alanlardır. Bu alanların lezyonlarında fiksasyon zorluğu olur, vizüel dikkatin sürdürülmesi bozulur, vizüel bellek etkilenir ve vizüel imajların oryantasyonu bozulur. Nesnelerin şekil, renk ve boyut ayrımları etkilenir (vizüel agnoziler). [5]

Visual agnoziler; görme kaybı ya da anomi ya da afazi olmadığı halde nesnelerin tanınamamasıdır.

Obje agnozisi

Renk agnozisi

Prosopagnozi-oksipitotemporal bağlantılardaki (fuziform girus) lezyonlarla ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. Yüzlerin tanınması ve hatta kişinin kendi yüzüne dahi aşinalığının kaybolmasıdır. Tanıdık kişiler başka emosyonel ipuçları kullanarak kişileri tanıyabilirler ancak sosyal ilişkileri yine de bozulur.

Saf Aleksi (agrafisiz aleksi) yazabilse de okuyamama ile ilişkili bir durumdur. Kişi şimdi kendi yazdığını dahi okuyamaz. Sesli olarak söylenenleri anlar. Bu hemen daima posterior serebral arter lezyonlarında yani dominant hemisfer oksipital lezyonlarında oluşur.[24]

"……Eldivenlerimden birini kaldırarak "Bu nedir?" diye sordum. "İnceleyebilir miyim." diye sordu ve eldiveni eline aldı. Geometrik şekilleri inceler gibi incelemeye devam etti. En sonunda "Uzunca bir yüzey," diye açıklamaya başladı "kendi içine kapanan ve eğer bu kelime uygunsa -biraz duraksadı- dışarıya doğru uzanan beş tane torbası var."
Dikkatli bir şekilde "Evet, bunu tarif ettiniz, şimdi de ne oldu ğunu söyleyin." dedim.
"Bir çeşit kaplayıcı mı?" dedi.
"Evet, ama neyi kaplıyor?" diye sordum.
Dr. P. gülerek, "İçinde ne varsa onu." diye cevapladı.
"Pek çok olasılık mevcut. Bozuk para çantası olabilir mesela, çeşitli büyüklükteki bozuk paralar için, şey olabilir."……."

Karısını şapka sanan adam adlı kitaptan (O. Sacks).[25]

Bu hasta sağ oksipito-parietal tümörü olan bir hasta. Vizüel agnozisi ve prosopagnozisi mevcut. Nesnenin detaylarını tanımlasa da nesnenin ne olduğunu bilemiyor. Kendisine sunulan şekilleri gayet iyi tanısa da, insan resimlerini gördüğünde yüz ifadelerini anlamlandıramadığı gibi tanıdığı kişileri de bariz ve çarpıcı bir özelliği olmadıkça tanıyamıyor.[25]

Oksipital Lob Epilepsi Nöbetleri

Oksipital lobtan kaynaklanan nöbetler fokal başlangıçlı nöbetler arasında görece seyrektir. Ana belirti elementer vizüel belirtilerle başlayan nöbetlerdir (Şekil 1).

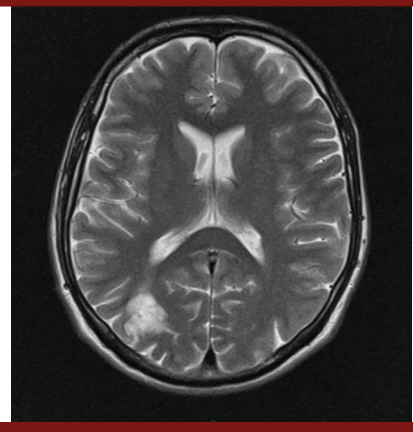
Oksipital Lob ile İlişkili Sendromlar

Anton sendromu: iki taraflı oksipital lezyonlarda ortaya çıkan bu kortikal körlük durumunda kişi görmediğini inkar eder. Vizüel oryantasyon da bozulmuştur.[26]

Balint syndromu- Simultanagnozi, optik ataksi ve optik apraksi ile şekillenen nadir bir klinik antitedir. Ancak iki taraflı oksipito-parietal akut vasküler lezyonlarda görülür. Simultanagnozi görme alanında giren görüntüyü bütün olarak algılayamama, kesintili ve parça parça görme halidir. Optik atakside kişi vizüel uyarıyı kullanarak eliyle hedefteki bir nesneye ulaşamaz ve tutamaz. Optik apraksi ise gözlerin fikse edilememesidir.[27]

21 yaşında erkek hasta. İlaçlara dirençli fokal başlangıçlı epilepsi nöbetleri nedeniyle değerlendirildi. Nöbet başlangıcında hasta önce görme kaybı yaşıyor. Sonrasında farkındalığı kayboluyor ve sol kolunda klonik motor faaliyet ekleniyor.
EEG bulguları; sağ hemisfer posterior elektrodlardan kaynaklanan fokal epilepsi nöbetlerini gösteriyor. Kranyal MR incelemesinde sağda parieto-oksipital sulkus üzerinde yerleşmiş tümör izlendi.
Nöbet başlangıcında baş dönmesi ve de görme kaybı şeklinde belirtiler bize parieto-oksipital bölgeyi işaret etmektedir.

Şekil 1. Beyin MR görünütlemesinde T2-ağırlıklı aksiyal kesitte sağ parieto-oksipital bölgede hiperintens lezyon izlenmektedir.[a]



[a]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı arşivinden alınmıştır.

İnfratentoryel

Serebellum

Her ne kadar bir sonraki bölümde detaylıca ele alınacaksa da burada da serebellar bozukluklara kısaca yer verilecektir. Posterior fossada yer alır. Filogenetik olarak üç farklı bölgeye sahiptir. Arkiserebellum, paleoserebellum, neoserebellum. Anatomik bölümler buna göre sınıflanır. Sırasıyla, vestibuloserebellum, spinoserebellum ve serebroserebellum. [5]

Vestibuloserebellum: Flokulus ve nodulus ana yapılardır. Semisirküler kanallardan gelen vestbüler inputları alır ve pons ve medulla oblangatada yer alan vestibüler çekirdeklerle bağlantı kurar. Denge ve göz hareketlerini kontrol eder.

Spinoserebellum: medulla spinalisten propriyoseptif sistemden derin duyuya ait bilgileri alır. Daha sonra derin serebellar çekirdeklere ve oradan da serebral korteks ve de ponsa çıktılarını yollar. Gövde ve ekstremitelerin koordinasyonundan sorumludur.

Serebroserebellum: sadece korteksten, özellikle duysal korteksten pons aracılığıyla uyarılar alır ve yine pons, talamus aracılığıyla motor korteks ve premotor kortekse çıktılarını yollar. Hareketin planlanmasından sorumludur.[28]

Lezyonlar ve hastalıkları konjenital malformasyonlar, serebellar atrofiler, herediter serebellar hastalıklar, metabolik-endokrin hastalıklar, vasküler sebepler, enfeksiyonlar, entoksikasyonlar ve demiyelinizan ve tümöral lezyonlar olarak sıralanabilir.

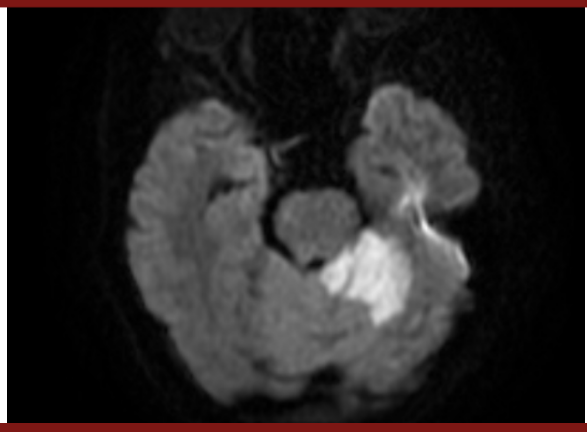
Serebellar lezyonlar dengesizlik, yürümede zorlanma, serebellar dizartri, intansiyonel tremor, dismetri, disdiadokokinezi, hipotoni ve nistagmusa neden olur (Şekil 2). Belirtilerden intansiyonel tremor, hipotoni ve dismetri ve disdiadokokinezi lezyon ile ipsilateraldir. Lezyonun yerine göre bu belirtiler tablo 5'te gösterildiği şekilde

Tablo 5. Serebellar sistemle ilişkili bulgular ve lokalizasyon ilişkisi[a]

	Serebroserebellum (Neokorteks)	Spinoserebellum (Anterior lob)	Vestibuloserebellum (flokulo-nodulus)
Ataksi	+	++	+
Nistagmus	+	-	+
Tremor	++	-	-
Hipotoni	+/-	++	+/-
Dismetri	++	-	-

[a]W. Campbell, Richard J. Barohn. DeJong's The Neurologic Examination. 8th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2019 kaynağından uyarlanmıştır.[5]

Şekil 2. Sol superior serebellar arter sulama alanında akut iskemi ile uyumlu diffüzyon ağırlıklı beyin MR görüntüsü[a]



[a]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı arşivinden alınmıştır.

58 yaşında kadın hasta. Ani gelişen kusma ve dengesizlik yakınmaları ile acile müracaat ediyor.
Özgeçmişinde özellik tanımlanmadı. Vasküler risk faktörleri yok.
Nöroloijk muayenesinde ataksi ve solda dismetri ve disdiadokinezi ve dizartri izlendi. Kranyal MR incelemesinde superior serebellar arter sulama alanına uyan akut enfart ile uyumlu görünüm izlenmektedir.
Etyolojik araştırmada patent foramen ovale saptandı.

farklılıklar gösterebilir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Marshall JC, Fink GR. Cerebral localization, then and now. *Neuroimage.* 2003;20 Suppl 1:2-7. **[Crossref]**
2. Amunts K, Zilles K. Architectonic mapping of the human brain beyond Brodmann. *Neuron.* 2015;88(6):1086-107. **[Crossref]**
3. Friston K. Beyond phrenology: what can neuroimaging tell us about distributed circuitry? *Annu Rev Neurosci.* 2002;25:221-50. **[Crossref]**
4. Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol.* 2005;1(4):e42. **[Crossref]**
5. W. Campbell, Richard J. Barohn. DeJong's *The Neurologic Examination.* 8th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
6. Ropper A, Samuels MA, Klein JP, Prasad S. *Adams and Victor's Principles of Neurology.* 11th edition. New York: McGraw Hill Medical Books; 2019.
7. Öktem Ö. Sinirbilim bakış açısıyla bellek. Ruken Kızıler, editör. *Bir Arada (Önay Sözer Armağanı).* 1. Baskı. İstanbul: Türkiye İş Bankası Kültür Yayınları; 2013. p.787-810.
8. Blok BF, Willemsen AT, Holstege G. A PET study on brain control of micturition in humans. *Brain.* 1997;120 (Pt 1):111-21. **[Crossref]**
9. Beleza P, Pinho J. Frontal lobe epilepsy. *J Clin Neurosci.* 2011;18(5):593-600. **[Crossref]**
10. Rheims S, Demarquay G, Isnard J, Guenot M, Fischer C, Sindou M et al. Ipsilateral head deviation in frontal lobe seizures. *Epilepsia.* 2005;46(11):1750-3. **[Crossref]**
11. Lotfipour S, Chiles K, Kahn JA, Bey T, Rudkin S. An unusual presentation of subfrontal meningioma: a case report and literature review for Foster Kennedy syndrome. *Intern Emerg Med.* 2011;6(3):267-9. **[Crossref]**
12. Damasio AR. *Descartes'in yanılgısı.* 1. Baskı. İstanbul: Varlık Yayınları;1999.
13. Lövblad KO, Schaller K, Vargas MI. The fornix and limbic system. *Semin Ultrasound CT* MR. 2014;35(5):459-73. **[Crossref]**
14. Baird AD, Wilson SJ, Bladin PF, Saling MM, Reutens DC. Neurological control of human sexual behaviour: insights from lesion studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(10):1042-9. **[Crossref]**
15. Rajmohan V, Mohandas E. The limbic system. *Indian J Psychiatry.* 2007;49(2):132-9. **[Crossref]**
16. Rolls ET. Limbic systems for emotion and for memory, but no single limbic system. *Cortex.* 2015;62:119-57. **[Crossref]**
17. Moscovitch M, Rosenbaum RS, Gilboa A, Addis DR, Westmacott R, Grady C et al. Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. J Anat. 2005;207(1):35-66. **[Crossref]**
18. Brody RM, Nicholas BD, Wolf MJ, Marcinkevich PB, Artz GJ. Cortical deafness: a case report and review of the literature. *Otol Neurotol.* 2013;34(7):1226-9.**[Crossref]**
19. Maillard L, Vignal JP, Gavaret M, Guye M, Biraben A, McGonigal A et al. Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes. *Epilepsia.* 2004;45(12):1590-9. **[Crossref]**
20. Lanska DJ. The Klüver-Bucy Syndrome. *Front Neurol Neurosci.* 2018;41:77-89. **[Crossref]**
21. Zhang CH, DeSouza RM, Kho JS, Vundavalli S, Critchley G. Kernohan-Woltman notch phenomenon: a review article. *Br J Neurosurg.* 2017;31(2):159-66. **[Crossref]**
22. Wheaton LA, Hallett M. Ideomotor apraxia: a review. *J Neurol Sci.* 2007;260(1-2):1-10. **[Crossref]**
23. Ardila A. Gerstmann Syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020;20(11):48. **[Crossref]**
24. Haque S, Vaphiades MS, Lueck CJ. The visual agnosias and related disorders. *J Neuroophthalmol.* 2018;38(3):379-92. **[Crossref]**
25. Sacks O. *Karısını şapka sanan adam.* 1. Baskı. İstanbul: Yapı Kredi Yayınları; 2003. p.26-42.
26. Chaudhry FB, Raza S, Ahmad U. Anton's syndrome: a rare and unusual form of blindness. *BMJ Case Rep.* 2019;12(12):e228103 **[Crossref]**
27. Pisella L, Vialatte A, Khan AZ, Rossetti Y. Bálint syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2021;178:233-255. **[Crossref]**
28. Blanks RH. Cerebellum. *Rev Oculomot Res.* 1988;2:225-72.

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 10.2
POSTERIOR FOSSA

Uğur UYGUNOĞLU

DOI: 10.5152/83102

Posterior Fossa

Posterior Fossa

BÖLÜM HAKKINDA

Posterior fossa, oksipital kemik, sfenoid kemiğin dorsum sellası, temporal kemiklerin petröz ve mastoid kısımları, foramen magnum ve tentorium cerebelli tarafından sınırlanan, beyin sapı ve serebellum gibi önemli yapıları içeren bir bölgedir. Serebellum, beyin sapının arkasında yer alır ve anterior, posterior ve flokülonodüler loblara ayrılır. Fonksiyonel olarak ise vermis, serebellar hemisferin ara zonu ve lateral zonu olmak üzere üç farklı alana sahiptir. Vermis gövde kontrolünden, ara zon vücudun distal kısımlarından, lateral zon ise tüm vücudun hareketlerinin planlanmasından sorumludur. Pons, orta beyin, medulla oblongata ve serebelluma kavşak görevi görürken, medulla oblongata kardiyovasküler ve solunum sistemlerini düzenler.

Posterior fossanın zengin vasküler yapısı, vertebral arterlerin birleşmesiyle oluşan basiler arter ve onun dalları ile sağlanır. Bu bölgede vasküler, inflamatuvar, neoplastik, enfeksiyöz, metabolik, nörodejeneratif ve herediter hastalıklar görülebilir. Vasküler hastalıklar arasında posterior dolaşım iskemisi, serebral venöz sinüs trombozu ve anevrizmalar bulunur. İnflamatuvar hastalıklara örnek olarak Multipl Skleroz ve Nöro-Behçet sendromu verilebilir. Neoplastik hastalıklar arasında vestibüler schwannoma ve glioblastoma yer alırken, enfeksiyöz hastalıklar nadir olup genellikle cerrahi sonrası ortaya çıkabilir. Metabolik hastalıklar osmotik demiyelinasyon sendromunu içerir. Nörodejeneratif hastalıklardan Parkinson hastalığı önemli bir yer tutar. Herediter hastalıklardan Fredreich ataksi ve spinoserebellar ataksi posterior fossa yapılarında tutulum gösterir. Tanı ve tedavide manyetik rezonans görüntüleme önemli bir yer tutar. Posterior fossa lezyonlarında erken tanı ve tedavi hayati önem taşır.

Anahtar kelimeler: Posterior sirkülasyon, inflamatuar hastalıklar, neoplastik hastalıklar, metabolik hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar

ABOUT the CHAPTER

The posterior fossa is an area of the brain bounded by the occipital bone, dorsum sella of the sphenoid bone, petrous and mastoid parts of the temporal bones, foramen magnum, and tentorium cerebelli. It contains vital structures such as the brainstem and cerebellum. The cerebellum is located behind the brainstem and is divided into the anterior, posterior, and flocculonodular lobes. Functionally, it has three distinct regions: the vermis, the intermediate zone of the cerebellar hemisphere, and the lateral zone. The vermis controls body posture, the intermediate zone is responsible for movements of the distal parts of the body, and the lateral zone plans sequential movements and evaluates movement errors. The pons bridges the midbrain, medulla oblongata, and cerebellum, while the medulla oblongata contains vital centers regulating cardiovascular and respiratory systems.

The rich vascular structure of the posterior fossa is provided by the basilar artery and its branches, formed by the union of the vertebral arteries. Various diseases can affect this region, including vascular, inflammatory, neoplastic, infectious, metabolic, neurodegenerative, and hereditary disorders. Vascular diseases include posterior circulation ischemia, cerebral venous sinus thrombosis, and aneurysms. Inflammatory diseases such as Multiple Sclerosis and Neuro-Behçet syndrome can also occur. Neoplastic diseases include vestibular schwannoma and glioblastoma, while infectious diseases are rare but may commonly arise post-surgery. Metabolic diseases include osmotic demyelination syndrome. Parkinson's disease is one of the significant neurodegenerative disorders in this area. Hereditary diseases like Friedreich's ataxia and spinocerebellar ataxia can also involve the posterior fossa structures. Magnetic resonance imaging plays a crucial role in diagnosing and treating these conditions. Early diagnosis and intervention are vital for posterior fossa lesions.

Keywords: Posterior circulation, inflammatory diseases, neoplastic diseases, metabolic diseases neurodegenerative diseases

Uğur Uygunoğlu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: ugur.uygunoglu@iuc.edu.tr

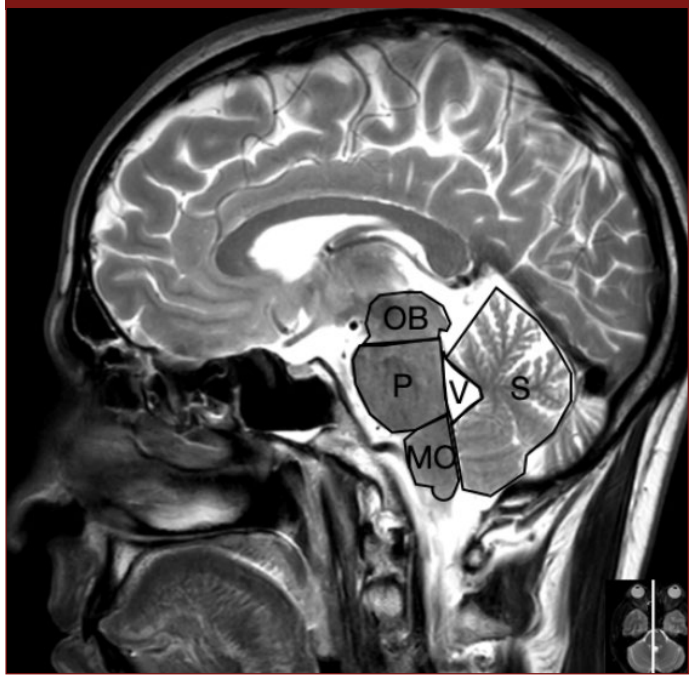
Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Uygunoğlu U. Posterior fossa. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 143-150. Cilt I.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Anatomi

Üç kraniyal fossanın en büyüğü ve en derini olan posterior kraniyal fossa, serebellumu, ponsu ve medulla oblongatayı barındırmaktadır. Posterior kraniyal fossa çoğunlukla oksipital kemikten oluşmaktadır. Sfenoid kemiğin dorsum sellası posterior fossanın ön sınırında yer almaktadır. Temporal kemiklerin petröz ve mastoid kısımları anterolateral duvarlara katkıda bulunmaktadır. Alt kısımda foramen magnum ile sonlanırken üst kısımda tentorium cerebelli yapının çatısını oluşturmaktadır.[1,2]

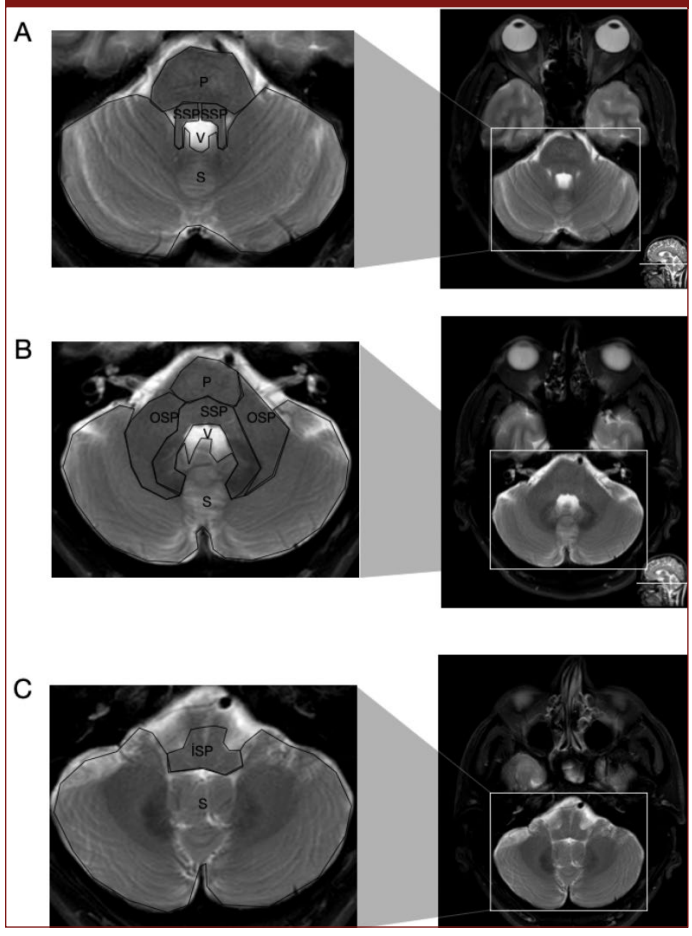
Şekil 1. Sagittal T2-ağırlıklı kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi (MRG). MO: Medulla oblongata, OB: Orta beyin, P: Pons, S: Serebellum, V: Dördüncü ventrikül.



Serebellum beyin sapının en arka kısmında bulunan bir yapıdır. Anatomik olarak anterior, orta (bazen posterior olarak da isimlendirilir) ve flokülonodüler lob olmak üzere üç ana bölüme ayrılmaktadır. Bu ayrımla tam olarak çakışmamakla birlikte serebellumun fonksiyonel olarak üç farklı alanı bulunmaktadır: Vermis, serebellar hemisferin ara zonu, serebellar hemisferin lateral zonu. Vermis korteksi gövdenin kontrolünden sorumludur. Ara zon eller ve ayaklar başta olmak üzere vücudun distal kısımlarında etkili olmaktadır. Lateral zon ise tüm vücudun sıralı hareketlerinin planlamasında ve hareket hatalarının değerlendirilmesinde rol oynamaktadır. Kortekste başta Purkinje hücreleri olmak üzere çeşitli hücre gruplarınca girdiler yorumlanmaktadır. Yanıtlar intraserebellar nükleuslara aktarılmaktadır. Buradan ise superior, orta ve inferior serebellar pedinküller aracılığıyla vücudun çeşitli bölümlerine dağılmaktadır. [1,2] (Şekil 2)

Orta beyin, beyin sapının en üst kısmında yer alır ve okulomotor ve troklear sinirlerin nükleuslarını içerir. Ayrıca trigeminal sinirin mesensefalik nükleusu bu bölgede yerleşmektedir. İnferior kolliküller işitsel merkez olarak görev alırken, superior kolliküller görsel refleks merkezi olarak bilinmektedir. Görme ile ilgili reflekslerde rol alan mediyal longitudinal fasikül ve ışık refleksindeki ana yapılardan biri olan pretektal nükleus orta beyinde bulunmaktadır.

Şekil 2. (A) Üst pons seviyesinde aksiyel T2-ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemesi (MRG). (B) Orta pons seviyesinde aksiyel T2-ağırlıklı MRG. (C) Alt pons seviyesinde aksiyel T2-ağırlıklı MRG. İSP: İnferior serebellar pedinkül, OSP: Orta serebellar pedinkül, P: Pons, S: Serebellum, SSP: uperior serebellar pedinkül, V: Dördüncü ventrikül.



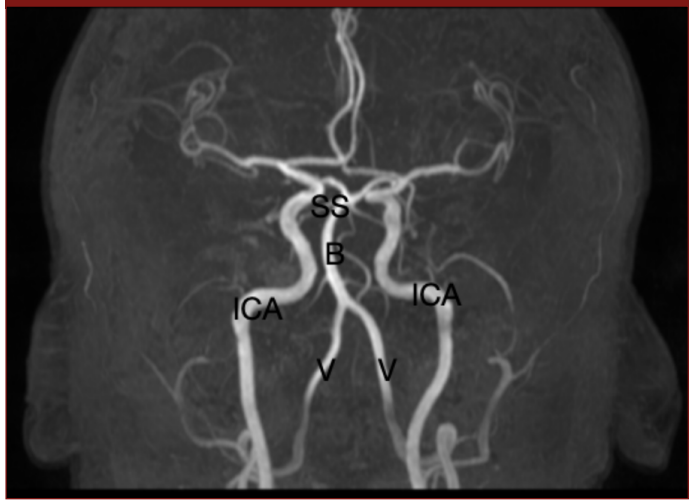
Bunlara ek olarak orta beyindeki red nükleus, bu alandan serebral ve serebellar birçok merkeze uzanımlar göstermektedir. Substansiya nigra isimli alan kas tonusunun düzenlenmesinde görevlidir.[1,2]

Pons köprü anlamını taşımakla birlikte orta beyine, medulla oblongataya ve serebelluma kavşak olarak bulunan bir yapıdır. Arka kısmında dördüncü ventrikül ve serebellum yer almaktadır. Abdusens, fasiyal, mediyal vestibüler, koklear nükleuslar ponsta bulunmaktadır. Ayrıca trigeminal sinirin spinal, motor ve temel duyusal nükleusları da bu alanda yer almaktadır.[1,2]

Medulla oblongata hayatsal merkezleri barındıran beyin sapı yapısıdır. Bağlantılardan sorumlu olmakla birlikte kardiyovasküler ve solunum sistemlerini düzenleyen merkezler bulunmaktadır. Spinal trigeminal nükleusun devam eden kısmı, inferior olivary nükleus ve soliter yol nükleusu medullada görülmektedir. Posterior traktuslar çaprazlama sonrasında medulla oblongatada küneat (lt. nucleus cuneatus) ve grasilis (lt. nucleus gracilis) nükleuslarında sonlanmaktadır. Glossofarenjeal, vagus, aksesuvar ve hipoglossal sinirlerin nükleusları medulladan kaynaklanmaktadır. Bunların yanında kan beyin bariyerinden yoksun area postrema beyin sapının bu kısmında yer almaktadır. Anteriorda yer alan piramidal yolların çaprazlanması medullada gerçekleşmektedir.[1,2]

Posterior fossa zengin bir vasküler yapıya sahiptir (Şekil 3). Vertebral arterlerin intrakraniyal parçaları posterior inferior serebellar arter (PICA) dalını verdikten sonra birleşerek ponsun anteriorunda basiler arteri oluşturmaktadır. Basiler arterden anterior inferior (AICA) ve superior serebellar arterler dallanmaktadır. Bu arterler ile serebellumun beslenmesinin yanında medulla oblongatanın bir kısmı ile dördüncü ventriküldeki koroid pleksus PICA ile beslenmektedir. Superior serebellar arter ponsun bir kısmını ve pineal bezin arteryel dolaşımını sağlamaktadır. Bununla birlikte çeşitli sayıda küçük pontin dallar ponsu ve labrintin arter iç kulağı beslemektedir. Posterior serebral arter basiler arterin sonunda ortaya çıkmaktadır.[1,2] Posterior fossanın venöz drenajı temelde superior petrozal sinüsten, transvers sinüsten, Galen veninden ve sigmoid sinüsten oluşmaktadır. Oksipital sinüs serebellumun posteriorunu kapsayarak transvers sinüslerin birleşim yerine boşalmaktadır.[3]

Şekil 3. Frontal düzlemde manyetik rezonans anjiyogramı. B: Basiler arter, ICA: İnternal karotid arter, SS: Serebellar arter, V: Vertebral arter.



Posterior fossadaki ventriküler sistem subaraknoid boşluğa beyin omurilik sıvısının (BOS) dağıtımını sağlamaktadır. Slyvian kanalın sonunda pedinküller ile sınırlanan dördüncü ventrikül yer almaktadır. Dördüncü ventrikülün çatısında BOS üretimine katkı sağlayan koroid pleksus bulunmaktadır. Medial (Magendie forameni) ve lateral (Luschka forameni) açıklıklardan BOS subaraknoid boşluğa yayılmaktadır.[1,2]

Hastalıklar

Vasküler Hastalıklar

Posterior fossadaki damarların geniş bir alanı beslemesi nedeniyle bu bölgeye özel klinik sendromlar tanımlanmıştır. Şikayetlerin hiperakut veya akut başlaması vasküler patolojileri düşündürmektedir.

Posterior Dolaşım İskemisi

Posterior dolaşım iskemisi, vertebrobaziler arteriyel sistem içindeki bir infarktla ilişkili karmaşık semptomatolojiye sahip klinikopatolojik bir durumdur. Posterior dolaşım inmeleri tüm iskemik inmelerin yaklaşık %20-25'ini oluşturmaktadır. En sık beyin sapı (yaklaşık %50) tutulumundan sonra PICA bölgesinin infarktı (yaklaşık %35) gözlemlenmektedir. Hastada morbiditenin ve mortalitenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Bu nedenle erken tanınması ve müdahale edilmesi önem taşımaktadır. Hiperakut-akut başlangıç, birkaç dakika süren spontan vertigo atakları, fokal nörolojik semptomların eşlik etmesi ve/veya ateroskleroz risk faktörleri hekimi alarma geçirmelidir. Buna ek olarak baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, kusma, çift görme, görme kaybı, ataksi ve yutma zorluğu gibi semptomlar görülebilmektedir. Vertebrobaziler yetmezlik gelişimine yol açan hemodinamik değişikliklerin en sık nedeni aterosklerozdur. Diğer yaygın nedenler arasında emboli ve arteriyel diseksiyon yer almaktadır.[4–8]

Serebral Venöz Sinüs Trombozu

Hastalarda dural sinüs trombozunun ilk bulgusu %70 ile 90'ında akut veya subakut baş ağrısı olmaktadır. Sıklıkla nörolojik muayene normal saptanmaktadır. Kafa içi basıncındaki artış patofizyolojide rol oynamaktadır. Baş ağrısı genellikle saatler veya günler içinde tüm baş üzerinde, bifrontalde veya vertekste şiddetli ağrı veya zonklama şeklinde yayılmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısında baş ağrısından saatler veya günler sonra fokal nörolojik defisitler ortaya çıkmaktadır. Tanı açısından MR ve MR Venografi yol göstericidir. Tedavi için altta yatan sebebin bulunması önemlidir. Bu nedenlerin arasında malignite ve oral kontraseptif kullanımı gibi hiperkoagülabilite durumu ve Behçet hastalığının tutulumu yer almaktadır. Behçet hastalığında görülen trombozda antikoagülan yerine kortizol kullanılmaktadır.[9–11]

Anevrizmalar

Posterior dolaşım anevrizmaları, tüm kraniyal anevrizmaların %15'inde gözlenir. En sık baziler bifürkasyonda, sonrasında ise superior serebellar arterin orijininde meydana gelmektedir. Bir bölümü insidental olarak saptanan anevrizmaların klinikte en sık gözlenen bulgusu subaraknoid kanamaya bağlı semptomlardır. En sık görülen semptomlar ani başlayan çok şiddetli baş ağrısı ve bilinç değişikliğidir. Rüptüre olmamış anevrizmalar kraniyal sinirlere bası yaparak izole kraniyal sinir parazilerine yol açabilmektedir. Buna ek olarak basiler sistemdeki anevrizmalar BOS akışını bozarak hidrosefaliyle sonuçlanabilmektedir.[12] Özellikle rüptüre olup olmadığını anlamak için ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi BT olarak kabul edilmektedir. İleri tetkiklerde MRG ve anjiyografi yer almaktadır. Tedavide cerrahi ve endovasküler yöntemler tercih edilmektedir.[13]

Diseksiyon

Posterior dolaşımda diseksiyonlar nadir olmakla birlikte gözden kaçırılmaması gereklidir. Genelde hastaların ana klinik belirtileri subaraknoid kanama ile ilişkili olmaktadır. Posterior fossada kitle etkisi yaparak beyin sapı basısına bağlı semptomlara da yol açabilmektedir. Aynı tarafta boyun ağrısı, tek taraflı oksipital baş ağrısı ve ilerleyici iskemik semptomların başlaması vertebral diseksiyonu akla getirmelidir. Disseksiyonlar spontan ya da travmaya bağlı olarak oluşabilir. Spontan anevrizmalar için kolajen bağ doku hastalıkları risk faktörü olarak kabul edilmektedir. İlk etapta BT ile değerlendirilen hastada sonrasında MRG ve anjiyografi gibi ileri tetkiklere geçilmelidir. Endovasküler yaklaşımlar ve gerekirse cerrahi tedavilere başvurmak gereklidir.[14,15]

Arteriovenöz Malformasyonlar

İntrakraniyal sistemdeki arteriovenöz malformasyonların (AVM)

yaklaşık %5'ini beyin sapındaki lezyonlar oluşturmaktadır. Beyin sapı AVM'lerin supratentoriyal lezyonlara göre klinik seyri daha şiddetlidir. Tanı konulan hastaların %75'ten fazlasında kanama ile ilk başvuru rapor edilmiştir. Bu bakımdan ciddi bir mortalite riski taşımaktadır. Ayrıca kitle etkisi ya da arteriyel çalma fenomeni nedeniyle semptomlara yol açabilmektedir.[16,17] İntrakraniyal kanamanın olup olmadığının araştırılması için BT önerilmektedir. MRG'de displastik damarlardan oluşan bir düğüm şeklinde kontrastlanan bir kitle gözlemlenmektedir. MR anjiyografide şant hacmine bağlı olarak arteriyel sistemde değişen derecelerde dilatasyon görülmektedir. Altın standart ise anjiyografi olarak kabul edilmektedir.[18] Tedavide semptomatik ya da riskli hasta grubunda cerrahi ya da endovasküler yaklaşımlar uygulanmaktadır.[19]

İnflamatuvar Hastalıklar

Posterior fossadaki yapıların önemi sebebiyle genelde semptomatik lezyonlara yol açmaktadır. İnflamatuvar hastalıklarda prensip olarak akut-subakut başlangıç görülmektedir.

Parankimal Behçet Sendromu (pNBS)

Behçet hastalığının nörolojik tutulumunun %75'inde parankimal Behçet Sendromu (pNBS) yer almaktadır. Ataklarla, tek atakla ya da progresif fazla seyreden hastalık, erkeklerde daha sık gözlemlenmektedir. Hastaların çoğunda akut-subakut başlama eğilimi gösteren beyin sapı sendromu kaydedilmektedir. Buna bağlı olarak başağrısı, kraniyal nöropati, dizartri, ataksi ve hemiparezi görülmektedir. Beyin sapı ile ilgili olarak multipl sklerozda (MS) görülen internükleer oftalmopleji pNBS'de beklenmemektedir.[20] En önemli görüntüleme yöntemi MRG olarak kabul edilmektedir. Sıklıkta mezodiensefalik bileşke tutulumunu pontobulber bölge tutulumu takip etmektedir. Mezodiensefalik bileşkenin etkilendiği hasta grubunun hatrı sayılır bir kısmında aşağıya ya da yukarıya uzanım olabilmektedir. Lomber ponksiyon oligoklonal band gibi diğer tanıların dışlanması için kullanılabilir. Hastaların yaklaşık %25'inde sekel gelişmektedir. Buna ek olarak beyin sapında atrofi kötü prognozu işaret etmektedir.[21] Tedavi indüksiyon ve idame olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Akut pNBS ataklarının tedavisi yüksek doz (1000 mg) intravenöz metilprednizolon (IVMP) uygulanmasını takiben oral steroidlerle kademeli olarak azaltılmasından oluşmaktadır. İdame tedavisinde birinci basamakta azatioprin kullanılmaktadır. Yanıtın yetersiz olduğu ya da kötü prognostik hastalarda ilk basamak olarak infliksimab önerilmektedir.[22]

Multipl Skleroz (MS)

Hastaların önemli bir kısmında infratentoriyal lezyon ile presentasyon kaydedilmektedir. Akut-subakut başlangıçla birlikte en sık diplopi görülmektedir. Onu fasiyel duyusal semptomlar, ataksi ve vertigo takip etmektedir.[23] Tanı için klinik olarak ya da MRG'de uzayda ve zamanda yayılım gösterilmesi gerekmektedir. T2 ağırlıklı sekansların posterior fossa için kullanılması avantaj sağlamaktadır. Paraklinik testler arasında BOS'ta oligoklonal band varlığı tanıyı güçlendirmektedir. Ayrıca somatosensoriyel (SEP) ya da işitsel uyarılmış potansiyel testi ile beyin sapının etkilenmesi objektif olarak gösterilebilmektedir.[24] Hastalığın gidişatında ataklardaki kliniğin ve lezyonların sekelli ya da sekelsiz bir şekilde iyileşmektedir. Buna karşılık infratentoriyal lezyonlar ve beyin sapı atrofisi kötü prognozu işaret etmektedir.[25,26] Tedavi indüksiyon ve idame olarak iki başlıkta ele alınmaktadır. İndüksiyonda akut dönemdeki atağa karşı IVMP (1000 mg) 10 güne kadar uygulanmaktadır. İdamede ise immünmodülatör ilaçlar ile atakların tekrarlamaması hedeflenmektedir.[27]

Nöromyelitis Optika Spektrum Bozukluğu (NMOSD)

Klinik olarak inatçı bulantı, kusma veya hıçkırık olarak ortaya çıkan ve MRG'de ilişkili medüller lezyonlarla birlikte ortaya çıkan Area postrema sendromu hastaların yaklaşık %15'inde ilk presentasyon olarak rapor edilmiştir. Beyin sapı tutulumu, okülomotor disfonksiyon veya diğer kraniyal sinir tutulumları ile ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca akut nörojenik solunum yetmezliğine ve ölüme de yol açabilmektedir.[28,29] Ataklarla seyreden hastalıkta MRG'de klinikle uyumlu olarak T2 lezyonlarının görülmesi beklenmektedir. Hastaların BOS'larında oligoklonal band negatif beklenirken BOS'ta ve/veya serumda anti-AQP4 antikorunun pozitif gelmesi ön görülmektedir. Ayrıca sistemik lupus eritematozus ve Sjögren hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıkların varlığı uygun klinik tabloda tanıyı akla getirmelidir.[30] Hastalarda ataklar sonrasında önemli düzeyde sekel kalabileceği akılda tutulmalıdır. Tedavide indüksiyonda 1000 mg IVMP 10 güne kadar tercih edilmektedir. Yanıtın yetersiz olduğu hastalarda plazmafereze başvurulmaktadır. Uzun dönem koruyucu tedavide ilk basamakta anti-CD20 ajanı rituksimab yer alırken yanıtsız hastalarda sonraki basamaklarda komplemen blokeri ekulizumab ve anti-IL6 molekülleri yer almaktadır.[30]

Miyelin Oligodendrosit Protein Antikoru İlişkili Hastalık (MOGAD)

Hastalarda nadiren izole beyin sapı sendromu görülmektedir. Vakaların %40'a kadarında beyin sapı tutulumu asemptomatik olabilmektedir. En sık semptomların arasında diplopi ve ataksi yer almaktadır. Hastalarda monofazik ya da ataklı seyir gözlemlenmektedir. MRG ile incelemelerde beyin sapında sıklıkla pons tutulumu kaydedilmektedir. Orta serebellar pedinküldeki büyük lezyonlar, MOG-IgG ile ilişkili demiyelinizasyonu düşündürmektedir. NMOSD'ye kıyasla daha düşük oranda olmakla birlikte area postrema, orta beyin tutulumu hastaların küçük bir kısmında epizodik fakat kalıcı (>48 saat) bulantı ve kusma ile görülebilmektedir[31]. Tanı için serolojide ya da BOS'ta MOG-IgG analizi yapılmaktadır. Ayrıca hastaların bir kısmında BOS'ta oligoklonal band pozitif gelmektedir.[32] Tedavide indüksiyonda IVMP 1000 mg x10 gün kullanılmaktadır. Uzun dönem idamesinde ise immünmodülatör tedaviler kullanılmaktadır.[33]

CLIPPERS

CLIPPERS ya da diğer adıyla steroidlere yanıt veren pontin perivasküler tutulumu olan kronik lenfositik inflamasyon yakın zamanda tanımlanmış bir hastalıktır. Klinik olarak multiloküler beyin sapı tutulumu görülse de semptomlarda diplopi ve ataksi ön plana çıkmaktadır. Ayrıca motor ya da sensoriyel tutulum, disartri gibi semptomlar eşlik edebilmektedir. MRG'de karakteristik olarak noktasal ve eğrisel perivasküler gadolinyum tutulumu görülmektedir. Bu durum ponsun yanı sıra medullada, orta beyinde ve/veya serebellumda 'biberlenme' görüntüsü olarak tarif edilmektedir. BOS'ta inflamasyon ile ilişkili bulgular elde edilmektedir. Tedavide yüksek doz glukokortioid başlanılması ve zaman içinde azaltılması tercih edilmektedir.[34,35]

Neoplastik Hastalıklar

Vestibüler Schwannoma

Posterior fossanın en sık tümörünü temsil etmektedir. Bu tümör serebellopontin açıda ortaya çıkan intrakraniyal büyümelerin %85'ini temsil etmektedir. Genelde iyi huylu olmakla birlikte kitle etkisi göstermektedir. Hastaların %60'ından fazlasında ilerleyici işitme kaybı ve kulak çınlaması bildirilmiştir. Unilateral daha sık görülürken bilateral görülmesi nörofibromatozis tip 2 hastalığını düşündürmelidir. T1-ağırlıklı MRG hastalığın tanısı için altın standart kabul edilmektedir. Tedavi planları arasında gözlem, cerrahi ve radyoterapi yer almaktadır.[36,37]

Meninjiyom

Menenjiyomlar posterior fossada sık görülen bir tümördür. Tipik olarak iyi huyludurlar ancak lokal agresif olabilirler. İnsidental şekilde ya da tutulum yerine bağlı olarak bası semptomları oluşturması nedeniyle tanı konulmaktadır. MRG'de kontrastlanma gösteren bir kitle lezyon kaydedilmektedir. Aynı zamanda kalsifikasyonlar görülebilmektedir. Şikayet oluşturmayan olgularda genelde takip önerilirken semptomatik vakalarda radyoterapi ve cerrahi tercih edilmektedir.[38,39]

Glioma ve Glioblastoma

Beyin sapı tümörleri sıklıkla çocuklarda görülmekte birlikte tüm pediatrik santral sinir sistemi (SSS) tümörlerinin yaklaşık %10-20'sini oluşturmaktadır. Bu hasta grubunda daha çoğunlukla yüksek dereceli tümörler görülmektedir. Diffüz intrinsik gliomaların başlangıcı genellikle 5-10 yaş arası çocuklarda subakuttur. Çoklu kraniyal sinir defisitleri, ataksi ve uzun traktus belirtileri ile presente olmaktadır. Yetişkinlerde ise intrakraniyal tümörlerin %1,5-2,5'ini oluşturmaktadır. Yetişkinlerde 20-30 yaş arasında görülmekle birlikte genelde düşük dereceli tümörler saptanmaktadır. Yetişkinde görülen beyin sapı gliomalarının yaklaşık üçte biri malign karaktere sahiptir. MRG tanı için primer modalite olarak bilinmektedir. Çoğunlukla T1-ağırlıklı görüntülerde hipointens ve T2-ağırlıklı görüntülerde heterojen hiperintens karakterde ponsta büyüyen bir tümör gözlemlenmektedir.[40,41]

Santral Sinir Sistemi Lenfoması (SSSL)

Primer santral sinir sistemi lenfoması (SSSL) nadir olmakla birlikte ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. İntrakraniyal neoplazmların %4'ünü ve ekstranodal lenfomaların %4-6'sını temsil etmektedir. Özellikle immünsupresif altında olan hastalarda görülme oranları artmıştır.[42] Sinsi bir kliniğe sahip olması nedeniyle hekimin yüksek düzeyde şüphesi ile tanı konmaktadır. Tutulum yerine göre semptom göstermektedir. Beyin sapında görülen SSSL'lerin neredeyse hepsi sekonder kaynaklıdır. MRG'de T1-ağırlıklı görüntülerde lezyonları hipo- veya izointens olmakla birlikte ve T2-ağırlıklı görüntülerde izo-hiperintens fakat sıklıkla gri maddeye göre hipointens olarak kaydedilmektedir. Buna ek olarak difüzyon kısıtlılığı göze çarpmaktadır.[43] Steroide kısmı yanıt vermektedir.

Enfeksiyöz Hastalıklar

Klinikte posterior fossa enfeksiyonları ile çok sık karşılaşılmamaktadır. Nadiren viral etlojilerin yanında girişimsel işlemlerin sonrasında bakteriyal enfeksiyonlar görülebilmektedir. Posterior kraniyal fossa cerrahisi için bildirilen enfeksiyon oranı %5 ila %10 arasında değişmektedir. Akut dönemde lokal ve sistemik enfeksiyon bulguları gelişmektedir. Daha spesifik olarak nörolojik defisitler ve bilinç bulanıklığı diğer semptomlara eklenebilmektedir. MRG tercih edilen görüntüleme modalitesi olarak kabul edilmektedir. BOS analizinde patojen görülebilmekle birlikte tanıda bizi protein, glukoz ve hücre yapıları rol oynamaktadır. Tedavide altta yatan ajana bağlı olarak yaklaşımlar uygulanmaktadır.[14,44] Nadir olmakla birlikte infratentoriyal bölgede tüberküloz enfeksiyonları bildirilmiştir.[45] Nadiren de olsa Whipple ve Lyme hastalıklarıyla Listeria rhomboensefalitinin nörolojik tutulumlarında beyin sapının etkilendiği bilinmektedir.[46]

Metabolik Hastalıklar

Osmotik Demiyelinasyon Sendromu (ODS)

Osmotik demyelinasyon sendromu (ODS) serum osmolalitesindeki ani yükseliş sonucu SSS'deki miyelin kılıfta hasar ile tanımlanmaktadır. En sık görülen tipi sentral pontin myelinolizi hiponatreminin hızlı bir şekilde düzeltilmesine bağlı olarak görülmektedir. Ponsta MRG'de hiperintens lezyonlar kaydedilmektedir. Etkilenen alanın büyüklüğü ile ilişkili şekilde dizartri ve disfajiden, locked-in sendromuna kadar geniş bir semptom yelpazesiyle hastalar presente olabilmektedir.[47]

Toksik Sendromlar

Çeşitli ilaçların ve maddelerin uygun olmayan dozlarda kullanıldığında posterior fossadaki yapılara toksik etkiler gösterdiği bilinmektedir. Etanol intoksikasyonu başta olmak üzere antikonvülsan, antineoplastik gibi ilaç gruplarının toksik aracılı serebellar sendrom etiyolojisinde rolü bulunmaktadır. Zehirlenme vakalarında olası çevresel etkenler unutulmamalıdır.[48]

Nörodejeneratif Hastalıklar

Parkinson Hastalığı

Parkinson Hastalığı daha çok yaşlı popülasyonu etkileyen bir nörodejeneratif hareket hastalığıdır. En önemli motor semptomları arasında tremor, rijidite, bradikinezi ve postürel instabilite yer almaktadır. Buna ek olarak motor olmayan şikayetler ile prodromal dönemde tanı için şüphe edilen vakalar bulunmaktadır. Hastalığın patofizyolojisinde temel olarak orta beyinde bulunan substansiya nigra bölgesindeki dopaminerjik nöronların kaybı sorumlu tutulmaktadır. MRG'de orta beyin atrofisi görülebilse de esas olarak MRG diğer tanıların dışlanması için kullanılmaktadır.[49]

Herediter Hastalıklar

Fredreich ataksi, spinoserebellar ataksi ve ataksi-telanjektazi gibi herediter ataksiler özellikle serebellumu etkilemektedir. Bu hastalıkların çoğu otozomal resesif kalıtılsa da otozomal dominant ya da klasik paternlere uymayan hastalık grupları bilinmektedir. Bu hasta gruplarında MRG'de özellikle serebellumda atrofi görülebilmektedir. Aile hikayesinin varlığı, progresif seyir ve erken yaşta başlangıç tanı için şüphe oluşturan maddeler arasında yer

almaktadır.[50]

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Clinically Oriented Anatomy.* 8th ed. (Moore KL, Dalley AF, Agur AMR, eds.). Lippincott Williams and Wilkins; 2017.
2. Snell RS, Splittgerber Ryan. *Snell's Clinical Neuroanatomy.* 8th ed. (Splittgerber Ryan, ed.). Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
3. Kournoutas I, Rodriguez Rubio R. Venous anatomy of the infratentorial compartment. *Handb Clin Neurol.* 2020;169:73-86. **[Crossref]**
4. Sparaco M, Ciolli L, Zini A. Posterior circulation ischaemic stroke-a review part I: anatomy, aetiology and clinical presentations. *Neurol Sci.* 2019;40(10):1995-2006. **[Crossref]**
5. Ishiyama G, Ishiyama A. Vertebrobasilar infarcts and ischemia. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44(2):415-435. **[Crossref]**
6. SI S, LR C. Vertebrobasilar disease. *N Engl J Med.* 2005;352(25):131-140. **[Crossref]**
7. Neto ACL, Bittar R, Gattas GS, et al. Pathophysiology and Diagnosis of Vertebrobasilar Insufficiency: A Review of the Literature. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2017;21(3):302-307. **[Crossref]**
8. Bogousslavsky J, Melle G Van, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke.* 1988;19(9):1083-1092. **[Crossref]**
9. Ropper AH, Klein JP. Cerebral Venous Thrombosis. Longo DL, ed. *N Engl J Med.* 2021;385(1):59-64. **[Crossref]**
10. Capecchi M, Abbattista M, Martinelli I. Cerebral venous sinus thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2018;16(10):1918-1931. **[Crossref]**
11. Saip S, Akman-Demir G, Siva A. Neuro-Behçet syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2014;121:1703-1723. **[Crossref]**
12. Marks P. Posterior circulation aneurysms. *Br J Neurosurg.* 1996;10(4):337-342. **[Crossref]**
13. Shah P, Shrivastava M, Kale H, Mundada K. Interventions and imaging in patients with anatomic variations of cerebral circulation: a pictorial review. *Acta Radiol.* 2023;64(8):2455-2469. **[Crossref]**
14. Ruecker M, Furtner M, Knoflach M, et al. Basilar artery dissection: series of 12 consecutive cases and review of the literature. *Cerebrovasc Dis.* 2010;30(3):267-276. **[Crossref]**
15. Yoon W, Seo JJ, Kim TS, Do HM, Jayaraman M V., Marks MP. Dissection of the V4 segment of the vertebral artery: clinicoradiologic manifestations and endovascular treatment. *Eur Radiol.* 2007;17(4):983-993. **[Crossref]**
16. Perret G, Nishioka H. Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. Section VI. Arteriovenous malformations. An analysis of 545 cases of cranio-cerebral arteriovenous malformations and fistulae reported to the cooperative study. *J Neurosurg.* 1966;25(4):467-490. **[Crossref]**
17. Solomon RA, Stein BM. Management of arteriovenous malformations of the brain stem. *J Neurosurg.* 1986;64(6):857-864. **[Crossref]**
18. Lawton MT, Rutledge WC, Kim H, et al. Brain arteriovenous malformations. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1. **[Crossref]**
19. Madhugiri VS, Teo MKC, Vavao J, Bell-Stephens T, Steinberg GK. Brainstem arteriovenous malformations: lesion characteristics and treatment outcomes. *J Neurosurg.* 2018;128(1):126-136. **[Crossref]**
20. Uygunoğlu U, Siva A. Nervous system involvement in Behçet's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(1):32-39. **[Crossref]**
21. Koçer N, Islak C, Siva A, et al. CNS involvement in neuro-Behçet syndrome: an MR study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999;20(6):1015-1024. Accessed April 21, 2023. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10445437/
22. Ozguler Y, Leccese P, Christensen R, et al. Management of major organ involvement of Behçet's syndrome: a systematic review for update of the EULAR recommendations. *Rheumatology.* 2018;57(12):2200-2212. **[Crossref]**
23. Sastre-Garriga J, Tintoré M, Nos C, et al. Clinical features of CIS of the brainstem/cerebellum of the kind seen in MS. *J Neurol.* 2010;257(5):742-746. **[Crossref]**
24. Habek M. Evaluation of brainstem involvement in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2013;13(3):299-311. **[Crossref]**
25. Chung KK, Altmann D, Barkhof F, et al. A 30-Year Clinical and Magnetic Resonance Imaging Observational Study of Multiple Sclerosis and Clinically Isolated Syndromes. *Ann Neurol.* 2020;87(1):63-74. **[Crossref]**
26. Tintore M, Rovira A, Arrambide G, et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2010;75(21):1933-1938. **[Crossref]**
27. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA.* 2021;325(8):765-779. **[Crossref]**
28. Apiwattanakul M, Popescu BF, Matiello M, et al. Intractable vomiting as the initial presentation of neuromyelitis optica. *Ann Neurol.* 2010;68(5):757-761. **[Crossref]**
29. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology.* 1999;53(5):1107-1114. **[Crossref]**
30. Shahmohammadi S, Doosti R, Shahmohammadi A, et al. Autoimmune diseases associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A literature review. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;27:350-363. **[Crossref]**
31. Banks SA, Morris PP, Chen JJ, et al. Brainstem and cerebellar involvement in MOG-IgG-associated disorder versus aquaporin-4-IgG and MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;92(4):384-390. **[Crossref]**
32. Ganelin-Cohen E, Shelly S, Schiller Y, et al. Dual positivity for anti-MOG and oligoclonal bands: Unveiling unique clinical profiles and implications. *Mult Scler Relat Disord.* 2023;79. **[Crossref]**
33. Ambrosius W, Michalak S, Kozubski W, Kalinowska A. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease: Current Insights into the Disease Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Int J Mol Sci.* 2021;22(1):1-16. **[Crossref]**
34. Dudesek A, Rimmele F, Tesar S, et al. CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. Review of an increasingly recognized entity within the spectrum of inflammatory central nervous system disorders. *Clin Exp Immunol.* 2014;175(3):385-396. **[Crossref]**
35. Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain.* 2010;133(9):2626-2634. **[Crossref]**
36. Singh K, Singh MP, Thukral CL, Rao K, Singh K, Singh A. Role of magnetic resonance imaging in evaluation of cerebellopontine angle schwannomas. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;67(1):21-27. **[Crossref]**
37. Gupta VK, Thakker A, Gupta KK. Vestibular Schwannoma: What We Know and Where We are Heading. *Head Neck Pathol.* 2020;14(4):1058-1066. doi:10.1007/S12105-020-01155-X **[Crossref]**
38. Kuwano A, Arai K, Aihara Y, Kawamata T. A Case of Infratentorial Meningioma Causing Spontaneous Downbeat Nystagmus: Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2020;134:577-579. **[Crossref]**
39. Marosi C, Hassler M, Roessler K, et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol*

Hematol. 2008;67(2):153-171. **[Crossref]**
40. Freeman CR, Farmer JP. Pediatric brain stem gliomas: A review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(2):265-271. **[Crossref]**
41. Laigle-Donadey F, Doz F, Delattre JY. Brainstem gliomas in children and adults. *Curr Opin Oncol*. 2008;20(6):662-667. **[Crossref]**
42. Villano JL, Koshy M, Shaikh H, Dolecek TA, McCarthy BJ. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer*. 2011;105(9):1414-1418. **[Crossref]**
43. Haldorsen IS, Espeland A, Larsson EM. Central Nervous System Lymphoma: Characteristic Findings on Traditional and Advanced Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(6):984.**[Crossref]**
44. Bianchi F, Tamburrini G. Posterior cranial fossa and spinal local infections. *Childs Nerv Syst*. 2018;34(10):1889-1892. **[Crossref]**
45. Gropper MR, Schulder M, Sharan AD, Cho ES. Central nervous system tuberculosis: Medical management and surgical indications. *Surg Neurol*. 1995;44(4):378-385. **[Crossref]**
46. Gass A, Filippi M, Grossman RI. The contribution of MRI in the differential diagnosis of posterior fossa damage. *J Neurol Sci*. 2000;172(SUPPL. 1). **[Crossref]**
47. Lambeck J, Hieber M, Dressing A, Niesen WD. Central Pontine Myelinosis and Osmotic Demyelination Syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(35-36):600. **[Crossref]**
48. Manto M, Perrotta G. Toxic-induced cerebellar syndrome: from the fetal period to the elderly. *Handb Clin Neurol*. 2018;155:333-352. **[Crossref]**
49. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol*. 2020;27(1):27-42. **[Crossref]**
50. Akbar U, Ashizawa T. Ataxia. *Neurol Clin*. 2015;33(1):225-248. **[Crossref]**

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 10.3
MEDULLA SPINALIS VE HASTALIKLARI

Seher Naz YENİ

DOI: 10.5152/83103

Medulla Spinalis ve Hastalıkları

Spinal Cord and Diseases

BÖLÜM HAKKINDA

Sinir sisteminin boylu boyunca uzanması ve ince bir yapı olması nedeniyle oldukça ilginç bir bölgesidir. Bu yapıda inen ve çıkan pek çok yol ve nöronlar bir arada sıkışık bir şekilde yer alırlar. Bu nedenle oldukça karmaşık belirtiler kümesine neden olan medulla spinalis lezyonlarını anlayabilmek için anatomi bilgisi de gerekir.

Medulla spinalis lezyonları parapleji, dipleji , santral kord sendromu, Brown Sequard sendromu gibi değişik belirtilerle karşımıza çıkabilir. Bunların hepsini tartışacağız.

Anahtar kelimeler: medulla spinalis, intramedüller sendrom, kauda ekina, konus medullaris

ABOUT the CHAPTER

It is a very interesting region of the nervous system because it is a long and thin structure. In this structure, many ascending and descending pathways and neurons are compacted together. Therefore, understanding lesions of the medulla spinalis, which cause a complex set of symptoms, requires knowledge of anatomy.

Medulla spinalis lesions may present with different symptoms such as paraplegia, diplegia, central cord syndrome, Brown Sequard syndrome. We will discuss each of them.

Keywords: Spinal cord, intramedullary syndrome, cauda ekina, conus medullaris

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ T.C. CERRAHPAŞA 1453

Medulla Spinalisin Anatomisi

Medulla spinalis pek çok yolak ve nöronun sıkışık bir alanda bir arada bulunması nedeniyle oldukça karışık klinik belirtilere neden olabilen bir alandır. Medulla spinalisin horizontal kesitlerinde nöronların yerleştiği gri madde H harfini andırmaktadır. Foramen magnum hizasında medulla oblangatanın alt ucundan başlar. Alt ucu erişkinlerde birinci lomber vertebra hizasında sonlanır. Yeni doğmuş bir bebekte ise 3. lomber vertebra düzeyindedir. Bu nedenle anatomik bir anomali yoksa bütün yaşlarda L4-L5 ve L5-S1 aralığı lomber ponksiyon yapmak için güvenilir bir aralıktır. [1,2]

Medulla spinalisin içerisinde yer aldığı vertebral kanalın uzunluğu kendisinden fazladır. Bu nedenle, omurilik segmentleri özellikle alt yarıda kendi adlarını taşıyan vertebra korpuslarından yukarıda kalırlar. Bu ilişki medulla spinalisin basılarında lokalizasyonu saptamada önemlidir. Servikal seviyelerde medulla spinalis segmenti ile vertebra korpusu bire bir ilişkilidir. Torakal seviyelerde bu ilişki bir segment farklı hale gelir. Yani vertebra korpusuna bir ilave ederek medulla segmentini hesap ederiz. Alt dorsal hizada ise bu ilişki 2 segment farklı hale gelir. L1 den S2 ye kadar olan vertebra düzeylerinin içinde ise kauda ekina adı verilen lombo-sakral radiksler yer alır.[1,2]

Kafaiçi yapılarında olduğu gibi medulla spinalisin etrafını ince bir zar olan pia mater çevreler. Dura mater ise vertebral kanalın kemik kısmına daha yakın kalın, fibröz bir bağ dokusundan oluşmuştur. Lomber ponksiyon sırasında iğne durayı geçerken bu zarın sertliği hissedilir. Kemikle dura arasında venöz plesuslar ve yağ bulunur. Dura foramen magnum çevresinde ve aşağıda sakral periostla sıkı sıkıya yapışmıştır. Dura mater altında subdural aralık vardır ve bunun da altında araknoid zar yer alır. Normalde az miktarda sıvı ihtiva eder. Araknoid zar ince fakat önemli bir engeldir. Subaraknoid aralığı dolduran

Seher Naz Yeni

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: snaz@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Yeni SN. Medulla spinalis ve hastalıkları. Siva A, Kızıltan M, Yeni, SN. Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 151-157. Cilt I.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

serebro-spinal sıvının tutulmasını sağlar. Lomber ponksiyonda sıvının alındığı boşluk bu bölgededir. [1,2]

Santral gri madde H harfi (kelebek şekli) biçimindedir. Ön boynuzda motor nöronlar yer alır. Bu motor nöronlar bir havuz halinde oluşmuşlardır, aynı kas grubunu inerve edenler bir arada yer alırlar(myotomlar). Posterolateral gri maddede arka kök girişi mevcuttur. Burada liseaur traktus ve substantia gelatinosa yer alır. Ara gri maddede otonomik pre-gangliyonik lifler yer alır.[1,2]

Akmaddede inen ve çıkan yollar mevcuttur. Kortikospinal traktus (piramidal traktus) C1 vertebra hizasında dekusasyonun altında devam eder. Kortiko-spinal traktus servikal bölgeden başlayarak giderek daha incelir çünkü giderek daha az sayıda ventral ön boynuz hücrelerini inerve etmektedir. Motor yollardaki liflerin somatotopik bir organizasyonu mevcuttur. Kol ile ilgili lifler daha mediyalde yer alırken bacağa ait olanlar daha lateralde yer alır.[1]

Dokunma duyusu hafif dokunmanın doğru lokalizasyonundan , iki nokta ayırımından ve kötü lokalize dokunma duyusunun taşınmasından sorumludur. Kesin lokalize dokunma duyusu ve iki nokta ayırımı beyne fasikulus kuneatus ve fasikulus grasilis yolları ile taşınır. Bu yollar aynı zamanda derin duyu yollarıdır ve pozisyon ve vibrasyon duyusunu taşırlar. Medulla oblangatada çaprazlaştıkları için medulla spinalşis lezyonlarında derin duyu ile ilgili bulgular ipsilateral yerleşimli olur. Öyleyse dokunma duyusu bir yandan karşı spinotalamik yol ile diğer yandan arka kordon ile taşınmaktadır. Bu nedenle tam kesi haricinde medulla spinalis hasarlarında dokunma duyusu tamamen kaybolmaz. Yüzeyel duyuyu taşıyan duysal girdiler arka kökten girdikten sonra birkaç segment boyunca karşı tarafa çaprazlaşır ve sonrasında yukarı doğru spinotalamik traktus ile taşınır. [1] Bu sebeple yüzeyel duyu etkilenmesi de lezyon seviyesinin birkaç segment altında ve karşı beden yarısında olur.

Medulla Spinalis Damarlanması

Medulla spinalisin damar hastalıkları serebruma göre daha seyrektir. Medulla spinalisin kanlanması aorta ve subklavyan arter ve internal iliyak arterler aracılığıyla gerçekleşir. Subklavyan arterin önemli dalı olan vertebral arterden çıkan dallar servikal medulla spinalisin kanlanmasındaki en önemli kaynaktır. Torasik ve lomber medulla spinalisin kanlanmasına aorta ve iliyak arterden kaynağını alan segmental dallar da katkı sağlar. [3]

Vertebral arterden çıkan önde anterior spinal arter medulla spinalisin 2/3 ön kısmının kanlanmasından sorumludur ve medulla spinalisin başından sonuna kadar iner ve penetran dallar vererek kanlanmasını sağlar. Vertebral arter ayrıca posterior ve lateral spinal arterlere de dallar verir. Bunlar da medulla spinalisin arka kısımlarını beslemektedirler. [3]

Torasik ve lomber bölgede aortadan çıkan radiküler arterler foramen intervertebrale yoluyla vertebral kanala girer ve medulla spinalisin her segmenti için bir ön, bir arka dala ayrılarak kanlanmasına katkıda bulunur. T3-T7 segmentleri arasında radiküler arterlerin T7 radiküler arter ile beslendiği ve T10-L1 arasını besleyen anterior radiküler arterin ise Adamkiewicz arteri ismini aldığını da ayrıca belirtelim. Ancak bu arterlerin bireyler arası varyasyonlarının çok olduğu ve hem sayısal hem de lokalizasyon açısından değişkenlik gösterebildiklerini de vurgulamak gerekir. [3,4]

Semptom ve Bulgular

Medulla spinalis hastalıklarını semptom ve bulgularını sorgularken ve muayene sırasında temel özen lokalizasyona verilmelidir. Lokalizasyonu iki türlü yapmak zorundayız[4,5]:

Rostro-kaudal eksen boyunca seviye

Transvers planda lezyonun lokalizasyonu ve yayılımı

Bu lokalizasyonlar klinik olarak sinir köklerinin ve medulla spinalisten inen ve çıkan traktusların fonksiyonlarının test edilmesi ile elde edilir.

i. Ön köklerin disfonksiyonu

Ön kök disfonksiyonu kortiko-spinal traktus, periferik sinir ve pleksus lezyonlarından karakteristik farklılıklar gösterir. Bu ayırım için kas kuvveti, kas tonusu ve kas hacmi incelenmelidir. Kuvvet azalmasının tarzı çok tipiktir. Çoğu kaslar pek çok kökten innervasyon aldığı için alt motor nöron tipi kuvvet azlığı daha ziyade pleksus ya da periferik nöronlara bağlı gelişir. Ancak belirli indeks kaslarının tutulumu diğer kaslardan daha belirgindir ve bize monoradikulopati varlığı hakkında ve tabii seviyesi hakkında da bilgi verir. Nörojenik atrofi radikülopati varlığında ortaya çıkar. Ancak monoradikülopati varlığında kaslar diğer köklerden de innervasyon aldığı için kas atrofisi görülmeyebilir. Nörojenik atrofiye fasikulasyonlar da eşlik edebilir. Fasikülasyon, bir motor ünitenin inerve ettiği kaslardaki spontan kas kasılmaları olarak tanımlanır. Kök basılarında fasikulasyonlar ilgili kökün myotomunda ortaya çıkar. Motor nöron hastalığında fasikulasyonlar istirahatte ortaya çıkarlar. Ön boynuz hastalıklarında ise hafif kontraksiyonlarda ve repetetif olarak izlenirler. Bazı sağlıklı insanlarda ortaya çıkan ve benign fasikulasyonlar olarak tanımlanan fasikulasyonlar ise kas kasılmasını takiben izlenirler.[1,5]

Kas tonusu güçsüzlüğe neden olan lezyonun yerini belirlemede çok değerlidir.

ii. Arka kök disfonksiyonu

Arka kök lezyonları en sıklıkla ağrıya neden olur ve daha nadiren his kusurları yapar. Ağrı ya lokalize kalır ya da radiküler veya non-radiküler tarzda dağılır.[5]

Lokal ağrı

Lokal veya bölgesel ağrı vertebraların inerve olan yapılarının irritasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Periost, ligamentler, dura ve apofizer eklemler. Bu ağrının özellikleri derin, hareketle artan bir acı şeklindedir.[5]

Projekte ağrı

Ya radiküler tarzda ortaya çıkar ya da non-radiküler olur. Radiküler ağrı arka köklere bası olduğunda izlenir. Halbuki vertebra ile ilişkili diğer yapıların ağrıları non-radiküler tarzdadır ve yansıyan ağrı olarak tanımlanabilir. Radiküler ağrının lokalizasyon değeri vardır. [4,5]

Dermatom haritasını bilmek radiküler sendromların lokalizasyonunu belirlemek açısından çok önemlidir. Bu nedenle belirli temel bilgilere hakim olmak gerekir. Gövdede C4 ve T2 arası devamlılık

içerisindedir. Baş parmak C6, orta parmak C7 ve C8 tarafından inerve edilir. Meme ucu T4 seviyesidir. Umbilikus T10 seviyesidir. Unguinal bölge T12dir.[5]

iii. Derin tendon refleksleri

Bu reflekslerde ortaya çıkan bozukluklarda lokalizasyon değeri yüksek bulgulardır. 1. Ve 2. Motor nöron bulgularını burada hatırlatalım. Medulla spinalis lezyoınlarında gri madde etkilendiğinde 2. Motor nöron bulgularını görürken ak madde etkilendiğinde inen yollar etkileneceği için 1. Motor nöron tipi bulgular çıkabilir. Lezyonun genişliğine bağlı olarak aynı bireyde hem 1. Hem de 2. Nöron tipi etkilenmeler olabilir. Bu refleksler segmental olarak hipoaktif olduklarında spesifik kök hastalığı için değerli ipuçları sağlarlar. Hiperaktif olduklarında ise bu seviyede ya da daha üstünde bir myelopati olduğunu düşündürürler. Segmental seviyede hipoaktif, daha aşağıdaki seviyelerde hiperaktif refleksler servikal lezyonlarda sık görülür. Ve lezyonun seviyesini çok iyi lokalize eder. [5,6]

iv. Motor bozukluklar

Köklere bası olduğunda alt motor nöron tipi bulgular karşımıza çıkarken, medulla spinalis ak maddesinde lezyon var ise üst motor nöron tipi bulgular izlenir. Ancak dikkat edilmesi gereken husus bu bulgular, bir arada olabilirler. Servikal bir lezyonda aynı seviyede alt motor nöron tipi bulgular ve bunun altındaki seviyelerde ise üst motor nöron tipi bulgular olabileceğinden bahsetmiştik (OLGU). [4]

OLGU: Servikal C5 seyiyesinde (sağ) ekstramedüller büyüyen bir kitle lezyonu olan kadın hasta sağ kola yansıyan ağrı şikayeti ile başvurdu. Hastanın muayenesinde biceps derin tendon refleksi alınmıyordu. Ancak aynı tarafta patella ve aşil refleksleri canlıydı ve aynı tarafta babinksi delili de pozitifti. Görüldüğü gibi bu hastada ekstramedüller yerleşimli lezyon C5 köke bası nedeniyle biceps refleksinde kayıp yaşarken lezyonun akmaddeye basısı nedeniyle de lezyon seviyesi altında 1. Motor nöron tipi bulgular mevcuttu.

v. Duysal bozukluklar

Duysal subjektif yakınmalar objektif duysal yakınmalardan önce ortaya çıkabilir ve ciddi bir nörolojik hastalığın ilk belirtisi olabilirler. Dorsal yani arka kordonun lezyonları ile spinotalamik yolların lezyonları farklı belirtilerle seyreder.

Ağrı ve ısı yolları lateral Spinotalamik traktusta taşınır. Bu yollar somatotopik bir organizasyona sahiptir. Yani servikal lifler en içerde taşınırken, sakral lifler en periferde taşınır. Bu durumda intramedüller bir lezyon lezyonun altındaki seviyelerde his kaybı yaparken, en periferde yer alan sakral lifler korunabilir ve buna "sakral korunma" deriz. Bu bulgu bize lezyonun intramedüller olduğunu gösterir. Bunun tam tersi ekstramedüller olaylarda olabilir. Servikal ektramedüller bir hadise öncelikle sakral lifleri etkileyebilir ve aşağıdan başlayan ve yükselen bir his kusuruna neden olabilir. Böylece his kusurunun en üst seviyesinin üstündeki tüm seviyelerde lezyon olma olasılığı mevcuttur.

Pozisyon ve vibrasyon hissi arka kordon yolu ile taşınmaktadır (fasikulus grasilis, kuneatus). B12 yetersizliği tipik bir derin duyu etkilenmesine örnektir. [4]

Disosiye his kusuru da önemli bir medulla spinalis hasar bulgusudur. Burada dokunma duyusu korunurken ağrı ve ısı duyusu etkilenmiştir. Hastalar ağrısız yanıklarla gelebilirler (BKZ. Santral kord dendromu)

Medulla Spinalis Sendromları

Tam kesi

Yarı kesi (Brown Sequard sendromu)

Anterior kord sendromu

Santral kord (sirengomiyelik)sendromu

Konus medüllaris sendromu

Kauda ekina sendromu

Ekstramedüller-intramedüller lezyon ayırımı bilinen önemli sendromlardır.[1,2,3,4]

i. Tam kesi

Medulla spinaliste tam kesi travmaya bağlı olabileceği gibi transvers myelitte olduğu şekilde enfeksiyöz ya da enflamatuar olaylara bağlı gelişebilir. Belirtiler benzer olacaktır.

Medulla spinalis tam ya da tama yakın hasara uğradığında üç temel bozukluk ortaya çıkar[4];

Tüm istemli hareketler durur.

Aşağıda tüm duysal algı kaybolur.

Tüm izole kalmış medulla spinalise ait refleks fenomenler kaybolur.

(bu son etki tüm refleksleri yani atonom ve tendon reflekslerini içerir). Bu dönem haftalar ya da aylar sürebilir. Bu nedenle bu dönem ve daha sonra gelecek olan dönem ikiye ayrılmıştır.

Spinal şok veya arefleksi dönemi

Artmış refleks aktivitesinin olduğu dönem

Spinal şok dönemi

Servikal 4-5 seviyesinde olan tam kesilerde tetrapleji, dorsal (torakal)lezyonlarda ise parapleji şeklinde alttaki seviyelerde tüm istemli hareketler kaybolmuştur. Ayrıca mesena atonik paralizidedir. Gastrik atoni, ve barsak fonksiyonlarında ve dışkılamada atoni söz konusudur. Seviyenin altında his yoktur. Lezyon seviyesinin altında tüm segmental refleksler kaybolmuş ve flask tipte kas güçsüzlüğü söz konusudur. Üst seviyelerin kontrolünden çıkan alt medulla spinalis fonksiyonlarını artık yitirmiştir. Otonom fonksiyonlar da kaybolmuştur. Piloereksiyon, terleme, vazomotor tonus bozulmuştur. Sistemik hipotansiyon bazen ağır olur ve medulla spinalis hasarını artırıcı yönde etki edebilir. Eğer korunmasız bırakılırsa ekstremiteler ısı kaybedebilir . cilt kuru ve soluktur, kem,k çıkıntıları üzerinde ülserler olabilir. Mesane atoniktir. Ancak sfinkterler yukarıdan gelen inhibitör etkilerin kalkması ile bir dereceye kadar kasılı kalırlar. Bu nedenle, İdrar mesanede birikir ve belirli bir hacme ve intraveziküler basınca ulaşınca sfinterlerin tonusunu aşabilir ve idrar enkontinansı oluşur (taşma enkontinansı). Parali-

tik ileus söz konusudur. Genital refleksler; penil ereksiyon, bulbokavernöz refleks kaybolmuştur.[1,5]

Bu dönem, şok dönemi, ortalama 1-6 hafta sürer. Genellikle bulbokavernöz refleks ilk geriye dönen reflekstir.

Bu dönem alt memelilerde çok belirsizdir. Ancak memelilerde uzun sürebilmektedir. Bu şok döneminin sebebi; üst seviyelerden gelen suprasegmental inen yollar medulla spinalisteki nöronları sürekli olarak "cevap vermeye hazır " bir depolarizasyonda tutmaktadır. Ancak bu yolların ve bağlantıların kesilmesi ile tüm bu ileti ortadan kalkar.[1, 5]

Artmış refleks aktivite dönemi

Genellikle, birkaç hafta sonra, stimulasyonla ortaya çıkan refleksler giderek daha sürekli ve belirgin bir hale gelir ve proksimal kasları da etkilemeye başlar. [1,5]

Baş parmağın dorsifleksiyon

Diğer parmakların yelpaze gibi açılması

Ayağın, bacağın, baldırın fleksiyonu ortaya çıkar (tripl fleksiyon)

Dokunma bu refleks hareketleri doğurabilir ancak, ancak ağrılı uyaranlar daha fazla etkilidir.

Aşil refleksi ve daha sonra patella refleksi başlar.

Mesane düzensiz aralıklarla, detrusorların kasılmasına bağlı olarak boşalır.

Refleks olarak barsaklar boşalmaya başlar.

Aylar sonra bu serbestleşme refleksleri giderek daha canlı hale gelir ve fleksör spazmlar düzeyine varır. Bu dönemde yoğun terleme, piloereksiyon, mesanenin otomatik olarak boşalması, bazen buna rektumda eklenir, eşlik edebilir. Yani fleksör spazmlarla birlikte tüm bu tanımlanan hadiseler ortaya çıkar. Buna "mass refleksi" denir. Bu refleks herhangi bir dış uyarana bağlı olarak ortaya çıkabilir ya da mesela dolu bir mesane gibi içsel bir uyarana bağlı da olabilir.

Çoğu hastada ekstensör refleksler zamanla gelişir. Fleksör refleksler tamamen ortaya çıktıktan sonra yaklaşık 6. Aydan sonra artmış ekstensör refleksler izlenmeye başlar. [5, 6]

Kauda ekina sendromu ve alt spinal kord lezyonlarında mesane, cinsel fonksiyonlar ve barsak fonksiyonları ile ilgili sorunlar ortaya çıkar. Üst servikal lezyonlarda ise solunum problemleri izlenebilir. C3 seviyesinin üstünde tam medulla spinalis kesilerinde kişi solunum fonksiyonunu yerine getiremez. [5]

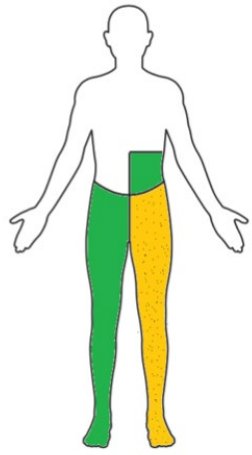
ii. Yarı kesi

Pek çok tam olmayan medulla spinalis lezyonları değişik medulla spinalis sendromlarına neden olur.

Brown-sequard sendromu[4]: medulla spinalisin yarı kesilerinde ve lezyonlarında ortaya çıkar.

Bulgular lezyon ile ipsilateral tarafta üst motor nöron tipi kuvvetsizlik ,lezyon seviyesinin birkaç dermatom altında kontralateral tarafta ısı ve ağrı duyusu kaybı ve ipsilateral tarafta pozisyon ve vibrasyon duyusu kaybı şeklindedir. Ayrıca lezyon seviyesinde ve ipsilateralde de dermatomal bir his kusuru görülebilir (Şekil 1).[4,5]

Şekil 1. Brown Sequard sendromu. Sarıya boyalı alan lezyon ile aynı tarafta kuvvet kaybını temsil ediyor. Noktalar ise aynı tarafta derin duyu kusurunu işaret etmektedir. İki segmentlik duyu kusuru lezyon seviyesini gösteriyor. Yeşile boyalı alan ise karşı beden yarısındaki yüzeyel duyu kusuru alanıdır.



iii. İntramedüller sendrom (santral kord sendromu; sirengomiyeli, tümör)

Santral kanal ve çevresindeki lezyonlarda ortaya çıkar. Tipik lezyonlar ependimoma ya da sirengomiyeli olarak sayılabilir. Sirengomiyeli santral kanalın kavitasyonudur ve etraf yapılara bası yaparak belirti verir. Sirengomiyeliler sıklıkla alt servikal-üst torakal segmentlerde yer alır. Bundan dolayı belirtiler iki taraflı pelerin benzeri dağılım gösterir. Lezyon seviyesine ve uzunluğuna bağlı olarak ilgili dermatomlarda ağrı ve ısı duyusu kaybolur ama lezyon alt servikal-üst torakal yerleşimli ise pelerin benzeri dissosiye his kusuru gelişir. Disosiye his kusurunun sebebi santral kanalın önünde çaprazlaşan ağrı-ısı duyusunu taşıyan liflerin erkenden etkilenmeleridir (çaprazlaştıkları için etkilenme de iki taraflı ortaya çıkar). Segmental atrofi vardır (2. Motor nöron tipi tutulum). Kaba dokunma korunmuştur. Basının akmaddeyi de etkilemesiyle 1. Motor nöron tipi bulgular da lezyon seviyesinin altında gelişebilir. Astrositomlar da intramedüller tümör olarak belirti verirler ama santral kord lezyonları gibi ön planda gri madde etkilenmediği için belirtiler daha farklıdır ve değişken duyu ve motor kayıplara neden olurlar (Şekil 2, Resim 1). [1,4,5]

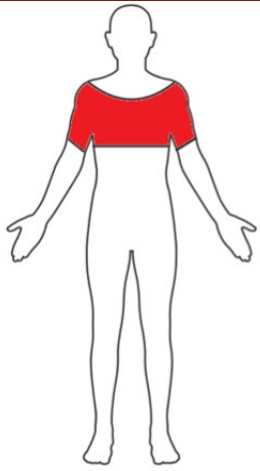
iv.Anterior kord sendromu

Medulla spinalisin vasküler lezyonları seyrektir. En sıklıkla anterior spinal arter oklüzyonuna bağlı gelişen anterior kord sendromudur. Anterior spinal arter medulla spinalisinin iki taraflı 2/3nün vaskülarizasyonundan sorumludur. Aorta cerrahisi sırasında da gelişebilir. Belirtiler lezyon seviyesi ile ilişkilidir. Boyun ya da sırt ağrısı, lezyon seviyesinin altında iki taraflı 1. motor nöron tipi kayıp (tetrapleji, parapleji), lezyon seviyesinin altında ağrı ve ısı duyusunun kaybı izlenir. Arka kordon korunduğu için vibrasyon, pozisyon, iki nokta ayrımı duyuları korunur. Sfinkter kusuru vardır. [1,4,5]

v.Kauda Ekina sendromu

Bu sendrom medulla spinalisten çıkan radikslerin etkilenmesi sonucu ortaya çıkar. Bu sinirler lombosakral bölge ve bacakların motor ve duysal fonksiyonları ve sfinkter fonksiyonu ile ilişkilidir. Lombosakral pleksus hasarından ayrımı zordur. En sıklıkla tümöral ya da enflamatuvar olaylara bağlı sorunlar olur. İdrar retansiyonu olur. Belirtiler asimetrik olabilir ancak sıklıkla iki taraflıdır. Ağrı çoktur. Alt ekstremitelerde güçsüzlük ve kas atrofisi, arefleksi eşlik eder. Eyer tarzında duyu kusuru anal, genital bölgede ve de kalça ve üst bacakta gözlenir. [1,4,5]

Şekil 2. Santral kord sendromunda (Sirengomiyelik sendrom) pelerin tarzı duyu kusuru pembe ile gösterildi.



[a]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi arşivinden alınmıştır.

vi.Konus Medüllaris sendromu

Konus medüllaris sendromu; kauda ekina gibi kök ağrısının olmadığı, genellikle bilateral-simetrik duyu kayıplarının bulunduğu, seksüel kapasite bozukluklarının izlenebildiği, alt ekstremitelerde çeşitli derecelerde görülebilen güçsüzlük ile karakterize bir semptomlar birlikteliği olarak tanımlanır. Ağrı belde lokalize olup yatarken belirgindir. Bu sendroma travma, santral disk protrüzyonu, hemoraji, tümör gibi durumlar sebep olabilir. [1,4,5,7]

vii. İntramedüller ve ekstramedüller ayırımı

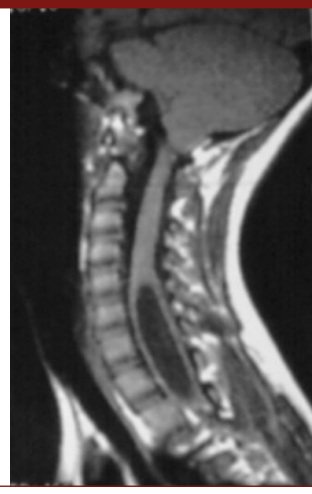
Spinal tümörler önce ekstradural ve intradural olarak, intradural olanlar da intra medüller, ekstramedüller olarak ayrılır. Tümörün yerleşim yeri belirtilerin görülme sırasını ve dağılımını etkilemektedir. İntramedüller tümörler medulla spinalisten kaynağını alırlar. Medulla spinalisin dışından ancak duraiçi yapılardan kaynağını alnalr ektramedüller diye tanımlanırken, duradışından kaynaklananlar ise ekstradural olarak sınıflanır. En sıklıkla görülen ekstramedüller tümörler meningioma, en sık intramedüller tümör ependimoma ve astrositomalardır ve ekstradural olanlar ise sıklıkla metastazlardır.

İntramedüller tümörler akmaddedeki uzun traktusları basarak, infiltre ederek belirtilere neden olurlar. Resim 2'de intramedüller yerleşimli bir lezyon örneği görülmektedir.

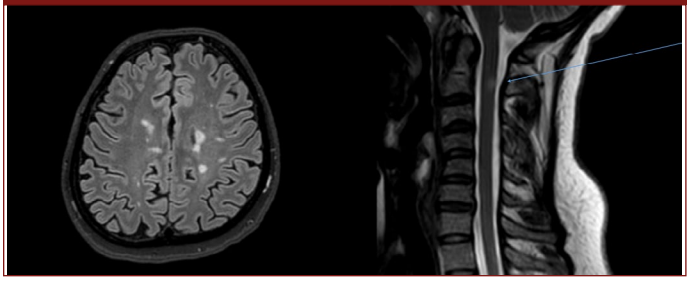
İntramedüller tümörlerde lezyon seviyesin altında asimetrik duyusal ya da motor belirtiler ortaya çıkar. Torasik seviyede olan bir tümörde sıklıkla tek bacakta başlayıp ilerleyen 1. motor nöron bulguları vardır. Ağrı ve ısı duyusu da etkilenir. Sırt ağrısı olabilir.

Ekstramedüller bir tümörde ise lezyon seviyesinden çok aşağılarda duyusal belirtiler başlar. Duyu ile his kusuru gelirişir. Yollar somatotopik bir organizasyona sahiptir. Buna göre en dışarıda en alttan katılan duysal girdiler yerleşir (örneğin sakral dermatoma ait duyusal girdiler en dışarıda yer alırken lomber olanlar daha mediale doğru yerleşir. Bundan dolayı ekstramedüller lezyon medulla spinaliste nereye yerleşirse yerleşsin dışarıdan bası ilk olarak en dışarıdaki duysal lifleri etkileyecektir. Ekstramedüller tümörlerde radiküler ağrılar gelişir. Sakral korunma bir başka önemli belirti olabilir. İntramedüller tümörlerde sakral lifler en

Resim 1. Sirengomiyeli T1 MR görüntüsü



Resim 2. Multipl skleroz nedeniyle takipli hastada solda kranyal MR'da yerleşik plaklar görülüyor. Sağda ise servikal kordda T2 ağırlıklı MR'da plak görünümü.



dışarıda yer aldığı için içeriden bir bası lezyon seviyesinin altını etkilese de sakral lifler korunabilir. [4,5,7]

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Özekmekçi S, Apaydın H, ed. *Nöroloji*. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi yayın No: 192:1995.
2. Spinal Cord, Son Erişim Tarihi: 10 Haziran 2024. https://en.wikipedia.org/wiki/Spinal_cord
3. Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Principles of Neurology* . 6th ed. USA: McGraw Hill: 1997.
4. Victor M, Ropper AH, eds. *Principles of Neurology.* 7th ed. USA:Mc Graw-Hill; 2001.
5. WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD,eds. *Neurology in Clinical Practice.* 2nd ed. Butterworth-Heinemann: 1996.
6. Campell WW. Dejong *nörolojik muayene*. Çeviri: İnan LE. 7. Baskı İstanbul: Güneş Kitabevi; 2018: 375.
7. Özdemir N, Sevin İE, Çelik L, Feran HG, ve ark. Conus medüllaris sendromuna neden olan ve tamamı extradural yerleşimli schwannoma. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 2007(17): 120-123.

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 11
UYKUNUN TEMEL ÖZELLİKLERİ VE FİZYOLOJİSİ

Esra KOÇHAN KIZILKILIÇ
Gülçin BENBİR ŞENEL
Derya KARADENİZ

DOI: 10.5152/8311

Uykunun Temel Özellikleri ve Fizyolojisi

Principles and Physiology of Sleep

BÖLÜM HAKKINDA

Uyku yaşamımızın üçte birini oluşturan farklı bir bilinç durumudur. Sağlıklı bir uyku, yaşamın devamı için gerekli olan en temel fizyolojik gereksinimler arasında yer alır. Uyku, dış uyaranlara yanıtın azaldığı, geçici ve fizyolojik bir bilinçsizlik durumu olarak değerlendirilebilir. Uyku sırasında pek çok organda yavaşlama olduğu gözlenir ancak beynin uyku sırasında çalışmaya devam ettiği yalnızca çalışma şeklini değiştirdiği görülmektedir. Bunu uyku sırasında kayıtlanan elektroensefalografi (EEG) dalgalarından anlamaktayız. Gerek uyanıklık-uyku döngüsü (sirkadiyen ritim), gerekse uyku içerisinde farklı evrelerin döngüsü (ultradiyen ritim) oldukça kompleks mekanizmalar ile kontrol edilmektedir. Bu bölümde, uykunun temel fizyolojisine ait genel bilgiler gözden geçirilecektir.

Anahtar kelimeler: Uyku, sirkadiyen ritim, ultradiyen ritim

ABOUT the CHAPTER

Sleep is a different state of consciousness that constitutes one third of our life. Healthy sleep is among the most basic physiological needs necessary for the continuation of life. Sleep can be considered as a temporary and physiological state of unconsciousness in which the response to external stimuli decreases. It is observed that many organs slow down during sleep, but it seems that the brain continues to work during sleep and only changes the way it works. We understand this from the electroencephalography (EEG) waves recorded during sleep. Both the wakefulness-sleep cycle (circadian rhythm) and the cycle of different stages of sleep (ultradian rhythm) are controlled by very complex mechanisms. In this section, general information about the basic physiology of sleep will be reviewed.

Keywords: Sleep, circadian rhythm, ultradian rhythm

Tarihçe

Uykunun eski zamanlarda inanıldığı gibi pasif ve basit bir 'kapanma' dönemi olmadığı, aksine oldukça karmaşık nöronal ağların farklı kombinasyonlardaki aktivasyonu sonucu ortaya çıktığı günümüzde artık bilinmektedir.[1] Ancak yine de tüm gelişmelere ve yüksek teknolojik araştırmalara rağmen uyku, halen tam olarak anlaşılamayan ve yüzyıllardır hayranlık uyandıran bir yaşamsal süreçtir. Neden uykuya ihtiyaç duyduğumuz ve nasıl uyuduğumuz hakkında tarih boyunca farklı teoriler ve hipotezler üretilmiştir. Eski çağlarda Yunan mitolojisine bakıldığında, çok sayıdaki tanrının uyku ile ilişkili olarak tanımlanmış olması, o dönemde dahi uykuya verilen önemi göstermektedir. Gece tanrıçası Nyx'in iki oğlu tanımlanmıştır: Hypnos ve Thanantos. Yunan mitolojisine göre Hypnos (hipnoz) uyku tanrısı olarak bilinmektedir.[2] Bu inanışa göre Hypnos güneş ışığı almayan bir mağarada yaşar ve yaşadığı mağaranın girişinde afyon çiçeği ve benzeri çeşitli uyku verici hipnotik bitkiler yeşermektedir. Bu mağaranın içinde Lehthe ırmağı olarak bilinen unutkanlık ırmağı geçer ki bu ırmaktan su içenler her şeyi unuturlar.[3] Bu bilgilerden gördüğümüz kadarı ile uyku ve karanlığın birlikteliği ve uyku esnasındaki fizyolojik 'şuur kaybı' o çağlarda yaşayan insanların da dikkatini çekmiştir. Ek olarak, Hypnosun üç oğlu olduğu ve adlarının ise rüya anlamına gelen Oneiroi olduğu görülmektedir. Daha ilgi çekici olan ise, Yunan uyku tanrısı Hypnos'a bir ikiz kardeş atfedilmiştir; Hypnos'un ikiz kardeşi Thanatos ise ölüm tanrısıdır.[4] Bu bilgiler, uyku dönemi ile ölüm arasında kuvvetli bir bağın kurulduğuna işaret etmektedir. Bu birliktelik iki şekilde yorumlanmaktadır. Birincisi, Hypnos insanların sağlıklı bir şekilde uyumasına yardımcı olurken, Thanatos'un insanların acı çekmeden ve uyurken huzur içinde ölmelerine yardımcı olduklarına ina-

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Esra Koçhan Kızılkılıç[1]
Gülçin Benbir Şenel[2]
Derya Karadeniz[2]

[1]Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Uyku ve Bozuklukları Birimi, İstanbul, Türkiye
E-posta: e.kochankizilkilic@iuc.edu.tr
gulcin.benbir@iuc.edu.tr
derya.karadeniz@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Koçhan Kızılkılıç E, Benbir Şenel G, Karadeniz D. Uykunun temel özellikleri ve fizyolojisi. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 158-165. Cilt I.

nılmakta idi. Bir diğer analitik yaklaşım ise, bu birlikteliği, uyku döneminin ölüme benzer pasif bir yaşamsal süreç olduğuna inanılması ile ilişkilendirmektedir.

Gerçekten de Antik Yunan döneminden başlayarak uzun yıllar boyunca pasif uyku dönemi inancı etkisini sürdürmüştür. Ancak modern çağa geldiğimizde uyku ile ilgili yapılan çok sayıdaki araştırmalar ile uykunun karmaşık yapısı çözümlenmeye ve nörofizyolojik süreçler açıklanmaya başlamıştır. Dünyada ilk uyku laboratuvarı Amerikan fizyolog Nathaniel Kleitman'ın tarafından 1925'te Chicago Üniversitesi'nde kurulmuştur. 1935 yılında Alfred Lee Loomis ve arkadaşları tarafından ilk olarak uyku kaydı yapılarak uykunun evreleri tanımlanmıştır. [5,6] Yıllar içerisinde tüm dünyada yaygın olarak devam eden uyku çalışmaları Uyku Tıbbının doğmasına yol açmış ve pek çok uyku hekimi tarafından yürütülen araştırmalar sonucunda uyku ile ilişkili mekanizmalar artık daha iyi anlaşılır hale gelmiştir.

Uyanıklık ve Uyku Evrelerinden Sorumlu Yapılar Ve Nöral Ağlar

Uyanıklık Sistemleri Ve Nörotransmiterleri

Uyanıklık sistemlerini ikiye ayırabiliriz; uyanıklık-on/REM-off nöronları ve uyanıklık-on/REM-on nöronları. Uyanıklık-on/REM-off nöronları, uyanıklığı başlatan ve sürdüren bir sistem olmanın yanı sıra, aynı zamanda REM uyku evresini de inhibe eden hücre gruplarından oluşmaktadır. Bu sistemdeki nöroanatomik yapılar şunlardır:

- arka lateral hipotalamusta yer alan hipokretin (oreksin) içeren nöronlar,

- dorsal hipotalamus ve tüberomamiller çekirdekte yer alan histamin içeren nöronlar,

- asendan retiküler aktive edici sistemin (ARAS) içerisinde de görev alan, mezensefalonda rafe çekirdeğinde yer alan serotonin-içeren nöronlar ve ponsta lokus seruleus çekirdeğinde yer alan norepinefrin-içeren nöronlar.

Uyanıklık-on/REM-on nöronları, uyanıklığı sağlamanın yanında REM uyku evresinin de ortaya çıkmasına sağlayan nöron gruplarıdır. Bu sistemde yer alan nöroanatomik yapılar şunlardır;

- tüm neokorteks ile birlikte RAS içerisinde yer alan glutamat-içeren nöronlar,

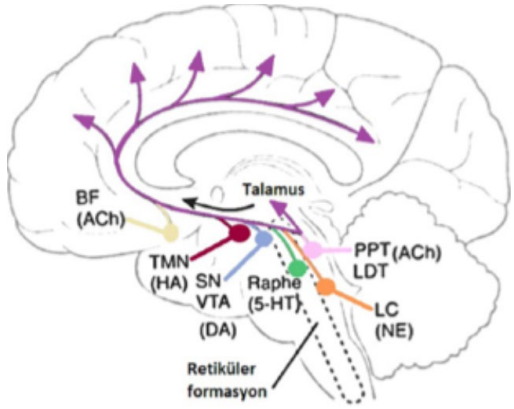
- mezensefalik ventral tegmental alan (VTA) ve substansiya nigra içerisinde yer alan dopamin-içeren nöronlar,

- ARAS içerisinde, dorsolateral pedünkülo pontin tegmental çekirdek ve laterodorsal tegmental çekirdekte yer alan asetilkolin-içeren nöronlar

Asendan Retiküler Aktive Edici Sistem

Uyanıklık aktivitesinin başlatılması ve sürdürülmesi, beyin sapında dağınık olarak yerleşik nöron gruplarından meydana gelen ARAS aktivasyonu ile elde edilir. Bu sistem içerisinde yer alan nörotransmiterler ve nöron grupları şu şekildedir: (Şekil 1) [1,7,8]
* Norepinefrin (NE) sentezleyen hücreler; lokus seruleus
* Serotonin (5-HT) sentezleyen; Rafe nükleus (RN)
* Asetilkolin (Ach) sentezleyen hücreler; Pedunkülo-pontin tegmentum (PPT)
* Glutamat sentezleyen hücreler; Orta beyin (pons ve mezensefalon)
* Dopamin (DA) sentezleyen hücreler; Substantia nigra ve ventral tegmental alan (VTA)

Şekil 1. Uyanıklık ve uyku mekanizmalarında görev alan nöroanatomik alanlar ve nörotransmiterleri[a]



[a]Benbir Şenel G, Karadeniz D. Uyku, rüya ve uyanıklık regulasyon sistemi. Fonksiyonun Cerrahi Anatomisi. Editör: Hüseyin Biçeroğlu. İzmir, 2019: 1079-1082; Benbir G, Karadeniz D. Uyanıklık ve Uykuda Hareket Nörofizyolojisi. Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği Yayınları. İzmir, 2019 kaynaklarından alınmıştır.[7, 8]

ARAS ile ilişkili tüm merkezlerin uyanıklık döneminde aktif oldukları görülmektedir. Uyanıklık esnasında ARAS içerisinde yer alan tüm nöronal grupların aktivasyonu, talamus üzerinden fronto-bazal bölgeye ve tüm kortekse yayılarak etkilerini gösterir. Uyanıklıktan uykuya geçiş dönemi, aslen aynı sistemde yer alan nöronların ateşleme hızı, frekans ve nörotransmiter salınım paternine bağlı olarak düzenlenir. Uykunun ve NREM (non-REM, rapid eye movements; hızlı göz hareketlerinin eşlik etmediği) uyku evresinin başlaması ile birlikte, noradrenerjik, serotoninerjik ve asetilkolinerjik nöron aktivitelerinin azalmakla birlikte devam ettiği, histaminerjik nöronların ise mutlak sessiz döneme girdiği görülür.[9]

ARAS sistemi içerisinde yer alan nörotransmiterlerden noradrenalin, lokus seruleus çekirdeğinde, tirozin hidroksilaz enzimi tarafından sentezlenir. Serotonin, beyin sapındaki rafe çekirdeğinde, triptofan hidroksilaz enzimi tarafından sentezlenir. ARAS sistemi içerisinde PPT çekirdeğinden salınan asetilkolin, bazal ön beyindeki kolinerjik nöronlar ile ilişkilidir ve böylelikle kortikal aktivasyona neden olurlar. Aynı zamanda, REM uyku evre döneminde de yoğun aktivasyon gösterirler. Noradrenalin içeren nöronlar uyanıklık sırasında aktiftir, uyku sırasında aktivasyonları düşer, deşarjları azalır ve yine aynı şekilde REM uyku evresinde de deşarjları azalır.[10] Dopamin, mezensefalonda yer alan substansia nigra çekirdeklerinde yer alır ve bazal ön beyin, striatum ve kortikal aktivasyon ile ilişkilidir. Dopamin-içeren nöronlar hem uyanıklıkta hem de REM uyku evresinde eşit derecede ve oldukça yüksek düzeyde aktif haldedirler, NREM uyku ev-esinde ise inaktif halde bulunurlar. Histamin, posterior hipotalamusta yer alan tüberomamiller çekirdekte sentezlenen ve sadece uyanıklık ile ilişkili bir nörotransmiterdir.

Glutamat içeren nöronlar tüm beyin ve beyinsapında retiküler aktive edici sistemde yaygın olarak bulunan uyarıcı nörotransmiterdir. Bu hücre grupları uyanıklık döneminde oldukça aktif haldedirler; Pontomezensefalik bölgede yerleşen ve asetilkolin içeren nöronlar NREM uyku evresine kıyasla uyanıklıkta ve REM uyku evresinde oldukça yüksek düzeyde aktiftirler. Asetilkolinerjik nöronlar talamus, hipotalamus, limbik sistem, ön beyin ve tüm neokortekse yayılım gösterirler ve elektroensefalografik olarak aktif, desenkron, düşük amplitüdlü ve karışık frekanslı bir aktiviteye neden olurlar.

ARAS içerisinde yer alan tüm nöronal grupların aktivasyonu, arka lateral hipotalamus nöronlarından salınan bir nöropeptit olan hipokretin tarafından düzenlenir.[11] Hipokretin, tüm ARAS çekirdeklerine uyarıcı sinyaller gönderir ve böylelikle uyanıklığın başlatılmasını ve sürdürülmesini sağlar. NREM uyku evresinin başlatılmasında görevli ön hipotalamik merkezler ile karşılıklı etkileşim göstererek, uyanıklık ve uyku döngüsünü oluştururlar.

NREM Uyku Evresi ve Nörotransmiterleri

NREM uyku evresinin başlatılması hipotalamusta yer alan VLPO çekirdek ve rostral ve kaudal medyan preoptik çekirdeklerinin aktivasyonu ile olur. Bu alanlardan salınan ve santral sinir sisteminin ana inhibe edici nörotransmiteri olarak bilinen gama aminobutirik asit (GABA) aracılığı ile uyanıklığı sağlayan nöron gruplarını inhibe ve NREM uyku evresi başlatılmış olur. GABAerjik nöronlar hem lateral arka hipotalamus bölgesindeki hipokretinerjik nöronları hem de ARAS içerisinde yer alan ve hipokretin tarafından uyarılan nöron gruplarını – tüberomamiller çekirdekte yer alan histaminerjik nöronları, rafe çekirdeğinde yer alan serotonerjik nöronları ve lokus seruleusta yer alan noradrenerjik nöronları – inhibe ederek uykunun NREM uyku evresi ile başlatılmasını sağlarlar. Uykuda özellikle talamus ve talamokortikal bağlantıların aktif hale geçmesi ile NREM uyku evresi EEG'de senkronizasyon ile birlikte uyku iğciklerinin, K komplekslerinin ve derin uykunun başlatılması ile yavaş delta osilasyonlarının ortaya çıktığı görülür.

REM Uyku Evresi ve Nörotransmiterleri

REM uyku evresi, diğer adı ile paradoksal uyku, hızlı göz hareketleri, kas atonisi ve kortikal aktivasyonun görüldüğü bir uyku evresidir. Ponsta pedinkülopontin ve lateradorsal tegmental çekirdekler, REM uyku evresinin oluşumu için önemlidir. Bu bölgedeki nöronlar REM-on özelliğine sahip olup, REM uyku evresi sırasında en yüksek deşarj oranına sahiptirler. REM uykusu sırasında, dorsolateral pons aktivasyonu, EEG desenkronizasyonu ve teta aktivitesi, ponto-genikulo-oksipital (PGO) dalgaları, hızlı göz hareketleri ve atoni gibi REM uyku evresine özgü aktiviteleri düzenler. Pontin sublateroodorsal tegmental çekirdekte bulunan glutamaterjik nöronlar da REM uyku evresi sırasında spesifik olarak aktif hale geçerler. Yukarıda bahsedilen, hem uyanıklık hem de REM uyku evresinde aktif olan nöron grupları arasında glutamaterjik nöronlar da yer alır. GABAerjik REM-off nöronları, uyanıklık ve NREM uyku evresi sırasında REM-on glutamaterjik nöronlarını tonik olarak inhibe ederken, REM uyku evresi başlangıcında GABAerjik girdinin azalması ile glutamaterjik nöronlar aktif hale geçmektedir. Ayrıca lateral hipotalamustaki melanin konsantre-edici hormonun da (MCH) pontin uyarı sağlayarak REM uykusunu başlatabildikleri gösterilmiştir. Bu nöron grubunun, VLPO'daki GABAerjik REM-off nöronlarına da inhibitör etkili projeksiyonlar gönderdikleri ve böylelikle REM uyku evresi başlangıcını kontrol ettikleri öne sürülmektedir.[12,13]

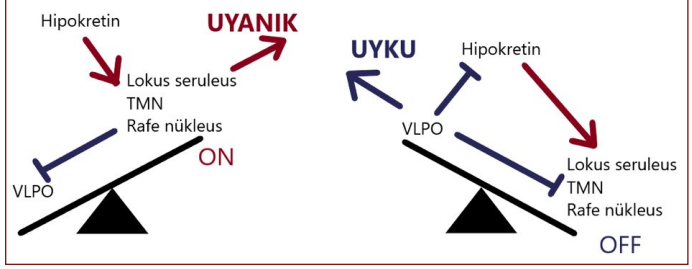
REM uyku evresinde aktive edici olarak görev alan temel nörotransmiter asetilkolindir; serotonin ve noradrenalin gibi monoaminler ise REM uyku evresini inhibe edici etkilere sahiptir. Pontin asetilkolin seviyeleri, NREM uyku evresi ve hatta uyanıklığa göre REM uyku evresi sırasında artar. REM uyku evresi aktivasyonu için gereken kolinerjik uyarım, sublateroodorsal tegmental çekirdeğe projekte olan pedinkülopontin ve lateradorsal tegmental çekirdekten sağlanır.

Uyanıklık ve Uyku Nörofizyolojisi

Uyanıklık-Uyku Döngüsü (Sirkadiyen Ritim)

Uyanıklık-uyku döngüsünde yer alan nöral ağlar temel olarak hipotalamusta yerleşmektedir. Dorsal ve lateral hipotalamus uyanıklığın temel alanı olarak kabul edilir.[14] Bu alandan uyanıklığı sağlayan diğer nöron gruplarını da yöneten hipokretinin salgılandığı nöron grupları yer alır. Ön hipotalamusta yer alan ventrolateral preoptik çekirdeğin (VLPO) ve rostral ve kaudal medyan preoptik çekirdeklerin ise uykuyu başlattığı kabul edilir.1 Bu çekirdekte yer alan nöronlar, arka lateral hipotalamusta yer alan ve ARAS ile etkileşimleri sonucu uyanıklığı sağlayan hipokretinerjik nöronlara karşı antagonist etkiye sahiptirler. VLPO ve medyan preoptik alandaki GABAerjik nöronlar, santral sinir sisteminin ana inhibe edici nörotransmiteri olarak bilinen gama aminobutirik asit (GABA) üretirler. Hem hipokretinerjik nöronlara hem de ARAS içerisinde yer alan ve hipokretin tarafından uyarılan nöron gruplarına inhibe edici uyarılar göndererek, NREM (hızlı göz hareketleri olmayan [non-rapid eye movements, non-REM]) uyku evresinin başlatılmasını sağlarlar.15 Hipotalamusta, VLPO ve medyan preoptik alanlarda yer alan GABAerjik nöronlar ile arka lateral hipotalamus bölgesinde yer alan hipokretinerjik nöronlar arasında karşılıklı uyarma ve inhibe etme şeklindeki etkileşim "flip-flop" adı verilen "tahterevalli" modelini ortaya çıkarmıştır. (Şekil 2)[7,11,15]

Şekil 2. Uyanıklık-uyku döngüsü.



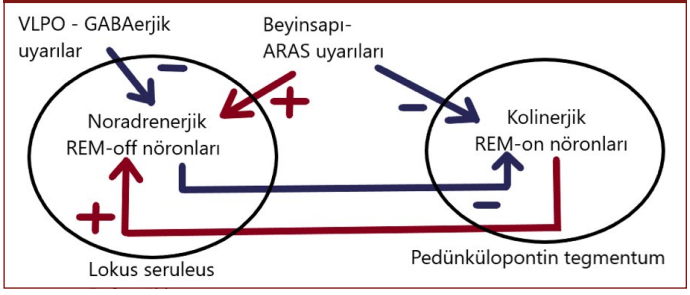
Arka lateral hipotalamustan salgılanan hipokretin içeren nöronlar uyanıklığı sağlayan şef gibi düşünülebilir. Bu nöron gruplarından, yine uyanıklığı sağlayan beyinsapı çekirdeklerine yani serotonin, histamin ve norepinefrin içeren nöron gruplarına aktive edici uyaranlar gönderilir. Böylece bu nöron grupları hipokretinerjik uyarı ile aktif hale gelirler. Hipotalamusun VLPO çekirdekteki GABAerjik nöronlar ise hem hipokretinerjik nöronları hem de uyanıklığı sağlayan diğer nöron gruplarını inaktive eder, böylece uyku başlar. Bu uyanıklık-uyku döngüsünü, yani sirkadiyen ritmi oluşturur.

Hipotalamus, hipokretin ve GABA'nın yanı sıra, histamin, melanin konsantre-edici hormon (MCH) ve galanin gibi diğer nörotransmiterler aracılığıyla uyanıklık ve uyku regülasyonunda görev alan diğer beyin bölgesi ile iletişim halindedir.16 Böylelikle, hem uyanıklık-uyku döngüsünde, hem de uyku evrelerinin regülasyonunda görev alır.

NREM-REM Döngüsü (Ultradiyen Ritim)

Uykunun NREM-REM evreleri arasındaki döngü ise ultradiyen ritim olarak adlandırılır. VLPO alanından salınan GABAerjik etki ile NREM uyku evresi sürdürülürken, hem adrenerjik hem serotonerjik nöronların inhibisyonu (yani REM baskılayan nöronların azalması) hem de REM-on nöron grubundaki Ach artışı sonucunda REM uyku evresi başlar. Bir diğer deyişle, NREM-REM döngüsü, temel olarak kolinerjik ve monoaminerjik nöronlar arası etkileşim ile gerçekleşir.[17,18] Kolinerjik nöronlar REM aktive edici nöronlar olarak, monoaminerjik nöronlar ise (serotonin ve noradrenalin) REM inhibe edici nöronlar olarak bilinirler. [19] Uykunun başlaması ile birlikte VLPO alanından gelen GABAerjik etki altında, mezensefalondaki rafe çekirdeğinde yer alan serotonerjik nöronlar ile ponsun üst kısmında yer alan lokus seruleusta yer alan noradrenerjik nöronların, REM uyku evresini baskılama kapasiteleri giderek azalır. Buna karşın, ponsta bulunan PPT çekirdeğinde yer alan asetilkolinerjik nöronların GABAerjik ortamda rölatif olarak daha etkin hale geçmesi, uykunun NREM evresinden REM uyku evresine geçmesine olanak tanır. (Şekil 3)[8]

Şekil 3. NREM-REM uyku evreleri döngüsü.



Uyanıklık-Uyku Regülasyonu

Uyanıklık-uyku döngüsü insanlarda yaklaşık 24,8 saate karşılık gelen sirkadiyen ritim içinde oluşur.20 Latin kökenli bir kelime olan sirkadiyen kelimesindeki 'circa' yaklaşık ('about') anlamına gelir, 'dian' ise gün ('day') anlamında gelmektedir.[7,21] Sirkadiyen ritmin sağlıklı bir şekilde yönetilmesi, iki ana sürecin birlikte çalışması ile mümkündür; 'Proses C' ve 'Proses S'. Bu iki süreç ile ilişkili mekanizmalar, karmaşık nöral ağlar ile birlikte muazzam bir düzen oluştururlar. Hem sirkadiyen ritim ile uyanıklık-uyku döngüsünün kontrolü, hem de uykunun evreleri arasındaki geçişlerden oluşan ultradiyen ritmin kontrolü bu sayede sağlanmış olur.

'Proses C'

Proses C ('circadian') sirkadiyen ritmi kontrol eden genetik, doğuştan var olan, endojen kaynaklı bir süreçtir ve dış uyaranlar ile de düzenlenir. Sirkadiyen ritim, organizmanın yaklaşık bir günlük fizyolojik ve biyolojik süreçlerindeki değişimleri ifade eder. Uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde temel mekanizmadır. Sirkadiyen ritmin uyku üzerine etkisi ön hipotalamusta yer alan suprakiyazmatik çekirdek (SCN) ile sağlanır. Bu çekirdeğin fonksiyonları ile, sadece uyanıklık-uyku döngüsü değil, aslen vücuttaki hemen her sistemin (endokrin, kardiyak, solunum, renal vs) sirkadiyen olarak çalışması kontrol edilir.[22] Çoğunlukla genetik olarak düzenlenen SCN aktivitesi ile ilişkili pek çok gen günümüzde tanımlanmıştır.[23,24,25] Örneğin PER genleri, Clock: Bmal1 geni veya Cry genleri gibi.

Proses C ile sirkadiyen ritim kontrolünün düzenlenmesindeki endojen genetik faktörlerin yanı sıra 'Zeitgeber' (timegiver, zaman belirleyiciler) adı verilen dış faktörler de bulunmaktadır. Işık, ısı, yemek zamanı, egzersiz bu faktörler arasındadır.[26]

Bu uyaranlar arasında en önemlisi ışıktır; retino-hipotalamik yolak ile SCN nöronlarına gelen uyarılar, süperior servikal ganglion ile pineal beze ulaşır. [27] Bu uyarım sonucunda melatonin sentezi inhibe edilerek melatonini uyku merkezleri üzerindeki etkisi ortadan kaldırılmış, bir diğer deyişle uyanıklık desteklenmiş olur. Melatonin; pineal bez tarafından salgılanan ve gece gündüz ritmini düzenlenmesinde görev alan bir hormondur.[28] Melatonin hormonun sentez ve salınımı geceleri karanlıkta uyarılmakta, gündüzleri ise ışığın etkisi ile baskılanmaktadır.

Sirkadiyen ritmin ana merkezi, hipotalamusun suprakiazmatik (SCN) çekirdeği olarak nitelendirilebilir. Retinal ganglion hücrelerinin ışık ile aktivasyonu, glutamaterjik nöronlar aracılığıyla retinohipotalamik yolak üzerinden iki taraflı SCN'yi uyarmaktadır. SCN'den çıkan GABAerjik inhibe edici uyarılar, üst torasik omurilikte yer alan intermediyolateral kolondaki sempatik preganglionik nöronlara, takibinde üst servikal gangliona ve son olarak da pineal beze ulaşırlar. Böylelikle, ışık uyaranı ile uyarılan SCN melatonin salınımını inhibe eder. Işığın azalması ile birlikte SCN aktivitesi azalır ve pinela bezden melatonin salınmaya başlar. Akşamüzeri 16:00-17:00 civarında salınmaya başlayan melatonin ise direkt olarak SCN'nin elektriksel aktivitesini baskılayarak uykunun başlatılması ve sürdürülmesini sağlar. Melatoninin en yüksek seviyeye ulaştığı sabah 03:00-05:00 saatleri, vücut ısısının da en düşük olduğu dönemdir.

Sirkadiyen ritmi etkileyen diğer faktörler arasında vücut ısısı yer alır.[29] Vücut ısısındaki düşüş ile uyku tetiklenirken, vücut ısısındaki artışlar uyanıklığa neden olur; bu mekanizma VLPO alanında yer alan ısıya duyarlı nöronlar tarafından düzenlenir. Diğer faktörler arasında ise beslenme davranışı, lokomotor aktivasyon ve duygu durum gibi faktörler sayılabilir.

Uykunun zamanlaması, başlama ve bitiş zamanı, Proses C ile, SCN'un uyku-uyanıklık yapıları ve sirkadiyen ''clock'' genleri ile etkileşimi sonucunda belirlenir. Günlük uyku ihtiyacı ve uyuma ve uyanma süreleri her kişiye özgü olarak, genetik olarak kodlanarak kısa-uzun uykucu, tavuk – baykuş tipi dediğimiz tipler ortaya çıkar. Tavuk tipi olanlar yani sabah tipleri erken yatıp erken kalmayı tercih ederler, baykuş tipi olan geç yatıp geç kalkmayı tercih ederler. Tavuk tipi olanlar sabah saatlerinde, baykuşlar ise akşam saatlerinde daha başarılı olurlar. Kişinin ihtiyaç duyduğu günlük toplam uyku süresi de Proses C ile belirlenir. Kısa uykucu, 24 saatlik dilimde 6 saat ve altında uyuyan insanlar olup, günlük yaşam fonksiyonlarında herhangi aksama, sorun yaşamayan insanlardır. Yani kısa süre uyumalarına rağmen ertesi gün herhangi uyku ile ilişkili semptom tarif etmezler. Uzun uykucular ise 10 saat ve üs-

tünde uykuya ihtiyacı olan insanlardır.

'Proses S'

Proses S ('substance') olarak isimlendirilen homeostatik süreç, uyanıklık sırasında aktif olan bir süreç, temel olarak uyanıklık sırasında bazı metabolitlerin birikmesi ve bunlara bağlı olarak uykunun gelmesi esasına dayanır. Proses S uykunun derinliği ile ilişkili mekanizmaları yönetir. Uzun süreli uyanıklık sonrasında, muhtemelen beyin omurilik sıvısında birikim sonucu artış gösteren birtakım maddelerin hipnotik etkisi olduğu düşünülmektedir ve böylelikle uyku dürtüsünde artışa neden olurlar. Yani uyku eksikliğine kompansatuvar etki olarak uykunun süresi uzar, derinliği artar. Adenozin, interlökin-1 (IL-1), prostaglandin, glutatyon, nitrik oksit, laktat ve interferon gibi pek çok maddenin Proses S ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Derin uyku evresinde görülen yavaş dalga homeostatik sürecin yansımasıdır ve artmış homeostatik dürtüyü göstermektedir.

Bunlar içerisinde en iyi bilineni adenozindir.[13,26] Beyindeki ana enerji deposu olan astrositler, enerji depoları tükendiğinde hücre dışı adenozin miktarını arttırırlar.30 Uzun süren uyanıklık sırasında da beynin enerji rezervi olan ATP'yi tüketmesine bağlı olarak hücre dışı adenozin seviyeleri artar. Artmış adenozin düzeyleri, özellikle A1 reseptörleri üzerinden bazal ön beyindeki ve PPT çekirdeğindeki kolinerjik nöronları yaygın bir şekilde inhibe ederek uyku dürtüsünde artışa neden olurlar.[31]

İnterlökin 1β başta olmak üzere pro-enflamatuar sitokinler de uykuyu tetiklerler.[32] Prostoglandin D2'nin de özellikle serebral ventriküllerin içine uygulandığında derin uykuyu arttırdığı görülmüştür. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon da hipotalamik arkuat çekirdekten salındıktan sonra VLPO ve bazal ön beyin bölgesi üzerine etki ederek derin uykuyu tetikler. Glutatyon ve nitrik oksit başta olmak üzere oksidatif streste yer alan moleküllerin de uykuyu tetikleyici özellikleri bilinmektedir. Stres altında artış gösteren bu moleküllerin uykuyu tetiklemeleri sonucu, uykunun nöroprotektif ve antioksidan fonksiyonları sayesinde, nörotoksik maddelerin temizlenmesini sağladıkları öne sürülmektedir.

Uyku Yapısı ve Evreleri

Uykunun makroyapısı incelendiğinde hızlı göz hareketlerinin olmadığı NREM ve hızlı göz hareketlerinin olduğu REM uyku evreleri olmak üzere iki evreden oluştuğu görülür; NREM uyku evresi ise N1, N2 ve N3 olmak üzere 3 evreden oluşmaktadır. Uyanıklık-uyku döngüsü sirkadiyen ritim olarak tanımlanırken, uyku süresince devam eden NREM-REM uyku evre döngüsü ise ultradiyen ritim olarak adlandırılır.

Sağlıklı bir uykuda, uyku NREM uyku evresi ile başlar ve sonrasında REM uyku evresi ile devam eder. N1, N2, N3 ve REM uyku evreleri gece boyunca 90-120 dakikalık döngüler şeklinde, gece içerisinde yaklaşık 4-6 kez birbirini takip eder.33 Gecenin ilk yarısında derin NREM (N3) uyku evresi daha uzun süre ile görülür; gecenin ikinci yarısında ise REM uyku evresinin daha uzun süre ile ve daha sık tekrarlayarak ortaya çıktığı görülür.[32]

Uyku, NREM uyku evresinin en yüzeyel evresi olan N1 uyku evresi ile başlar, giderek daha stabil (N2) ve derin (N3) hale gelir, daha sonra da REM uyku evresi NREM uyku evresini takip eder ve böylelikle tam bir 'uyku siklusu' gerçekleşmiş olur. Tüm gece uykusunun %2-5'ini N1 uyku evresi, %45-55'ini N2 uyku evresi, %15-25'ini N3 uyku evresi ve %20-25'ini REM uyku evresi oluşturur.

İlk uyku dönemi olan NREM 1 uyku evresi uyanıklıktan uykuya kısa bir geçiş dönemi olarak adlandırabileceğimiz bir dönem olarak birkaç dakika sürer. Yüzeyel uyku olarak adlandıracağımız bu dönemde kişi kolayca uyandırılabilir. Yani kişi bu uyku evresinde düşük uyanma eşiğine sahiptir. Uyku derinleştikçe (yani NREM 2 ve NREM 3'e doğru) uyanma eşiği artış gösterir, yani kişinin uyandırılması zorlaşır. NREM 1'e göre daha güçlü uyaran vermek gerekir. Gecenin ilerleyen saatlerinde, ikinci yarıda ise uyanma eşiği düşer. 'Sleep inertia' denilen uyanma hızı kişilerin uykudan uyanıklığa geçişinde bilişsel performansın ve uyanıklığın daha düşük olduğu süredir. Yavaş dalga aktivesinden oluşan NREM 3 evresinden uyandırılan bir kişide sleep inertia süresi daha uzundur. Gece uykunun ilerleyen saatleri ile birlikte bu süre kısalır.

Uyanıklık ve uyku dönemlerinde hipotalamik uyarılar ile kontrol edilen beyin sapı ARAS merkezleri, uyarılarını talamusun talamo-retiküler çekirdeğine göndererek uyanıklık ve uyku döngüsünde önemli rol oynarlar. Uyanıklık ve REM uyku evresinde ARAS'tan yaygın uyarılar alan talamo-kortikal bağlantılar, kalsiyum kanallarının aktivasyonu sonucunda depolarize haldedirler, aktiftirler ve elektroensefalografi (EEG) kayıtlarında izlenen desenkron aktivitenin kaynağını oluştururlar.34 NREM uyku evresinin başlaması ile birlikte, talamo-kortikal nöronlarda hücre zarı iletkenliğinde artış ve hiperpolarizasyon meydana gelir. Kalsiyum-bağımlı yavaş depolarizasyon en az 3-8 adet hızlı sodyum-bağımlı aksiyon potansiyellerine neden olur ve bu boşalımları takiben kalsiyum kanalları inhibe olarak sessiz periyot başlatılır. Bunun sonucunda ise EEG aktivitesinde NREM uyku evresine özgü ritmik aktiviteler olan uyku iğcikleri ve K kompleksleri üretilir. Bu dönemde dışardan gelen uyaranlar talamus düzeyinde bloke edilir, uyarılabilirlik ve veri girişi azalır, uykunun derinleşmesi ve devamlılığı sağlanır. NREM uyku evresinde giderek daha fazla hiperpolarize hale gelen talamo-kortikal bağlantılar, yüksek frekanslı aksiyon boşalımları sonucunda yavaş delta aktivitesi ile şekillenen senkron EEG aktivitesinin kaynağını oluştururlar.[35]

Uyku iğcikleri 11-16 Hz frekansında ortaya çıkan ve özellikle NREM uyku evresinin N2 uyku dönemine ait fazik bir uyku elemanıdır. Talamo-retiküler (TR) nöronlar ile talamo-kortikal (TK) bağlantılarda yer alan nöronlar arasındaki karşılıklı etkileşim sonucunda ortaya çıkarlar. Talamo-kortikal nöronlara benzer şekilde özgün, voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarına sahip olan talamo-retiküler nöronlar, kalsiyum akımı sonrasında yüksek frekanslı boşalımlar sonrasında güçlü post-sinaptik inhibe edici potansiyeller üretirler. Böylelikle TR nöronları tarafından inhibe edilen TK bağlantılar, geri tepme ("rebound") etkisi göstererek yavaş kalsiyum dikenleri ve yüksek frekanslı boşalımları ile TR nöronlarına geri iletilen post-sinaptik aktive edici potansiyeller üretirler. TK ve TR nöronları arasındaki bu iki yönlü etkileşim sonucunda osilatuar bir EEG aktivitesi olan uyku iğciği üretilmiş olur.

Yavaş dalga osilasyonları ise özellikle kortikal aktiviteden kaynaklanmaktadır. Ardışık aksiyon potansiyelleri tarafından oluşturulan kortikal depolarizasyon, kortikal ara nöronlarda post-sinaptik inhibe ve aktive edici potansiyellerin oluşmasına yol açar ve bunun takibinde de uzun süreli kortikal hiperpolarizasyon izlenir.

Delta aktivitesi kortiko-kortikal bağlantılar sayesinde ilerleyerek senkron EEG aktivitesinin oluşması sağlanır.[7,36]

REM uyku evresinde ise, pedünkülopontin tegmantal alanın uyarılması sonrasında, periabdusens alanın da uyarılması ile uyku evresine adını veren hızlı göz küresi hareketleri ortaya çıkar. Pedünkülopontin tegmantal alan, pons ve medulla oblangatada sublaterodorsal glutamaterjik nöronlarını inhibe eder ve ön boynuza iletilen GABAerjik/glisinerjik uyarılar sonucunda REM uyku evresindeki kas atonisi meydana gelir. Uyanıklık ve uyku evrelerini tanımlayan temel özellikleri Tablo 1'de özet olarak sunulmaktadır.

Tablo 1. Uyanıklık ve uyku evrelerine göre EEG, EOG ve EMG kayıtlarında izlenen aktiviteler [37,38]

Kaydedilen aktiviteler	Ortaya çıktığı kayıt kanalları	Tanımlayıcı özellikler	Ortaya çıktığı evreler	Ek özellikler
Beta aktivitesi	Fronto-santral EEG kanalları	Frekansı: >13 Hz	Göz açık uyanıklık aktivitesi	Herhangi bir uyku evresinde teta aktivitesi ile birlikte artefakt olarak izlenebilir
Alfa aktivitesi	Oksipital EEG kanalları	Frekansı: 8-13 Hz	Göz kapalı sakin uyanıklık	Göz açma ile bloke olur
Teta aktivitesi	Santral EEG kanalları	Frekansı: 4-8 Hz	N1, N2 ve R uyku evreleri	R uyku evresinde ritmik teta aktivitesi 'testere dişi' olarak isimlendirilir
Delta aktivitesi	Frontal EEG kanalları	Frekansı: 0,5-4 Hz Amplitüt: 75µV	N3 uyku evresi (yavaş delta, <2Hz)	Kısa süreler ile (←6saniye) N2 uyku evresinde de görülebilir)
Verteks keskini	Santral EEG kanalları	Negatif keskin dalga Süresi: <0,5 saniye	N1 uyku evresi	N2 uyku evresinde de görülebilir
Uyku iğciği aktivitesi	Frontal, paryetal, santral	Frekansı: 11-16 Hz Süresi: >0,5 saniye	N2 uyku evresi	N3 uyku evresinde de görülebilir
K kompleksi	Frontal EEG kanalları	Negatif keskin dalga ve takibinde pozitif yavaş dalga Süresi: >0,5 saniye	N2 uyku evresi	N3 uyku evresinde de görülebilir
Yavaş göz hareketleri	EOG kanalları	>500 ms	NREM uyku evreleri	Özellikle N1 uyku evresi
Hızlı göz hareketleri	EOG kanalları	<500 ms	Uyanıklık ve R uyku evresi	
Tonus azalması	EMG kanalları	-	NREM ve R uyku evreleri	R uyku evresinde maksimaldir (atoni)

[a]Jafari B, Mohsenin V. Polysomnography. Clin Chest Med. 2010 Jun;31(2):287-97; Weiner OM, Dang-Vu TT. Spindle Oscillations in Sleep Disorders: A Systematic Review.Neural Plast. 2016;2016:7328725 kaynaklarından uyarlanmıştır.[37, 38]

Uyanıklık ve uyku dönemlerini tanımlayan bu özellikler, polisomnografi tetkiki ile elde edilen (bakınız, Bölüm 14) elektroensefalografi, elektrookülografi ve elektromiyografi kayıtlarında değerlendirilirler ve böylelikle uyanıklık ve uyku evreleri skorlanır. NREM 1 uyku evresinde alfa aktivitesi epoğun % 50'inden azını kapsar, verteks keskin dalgaları ve yavaş göz küresi hareketleri vardır, kas tonusu uyanıklığa göre azalır. NREM 2 uyku evresinde uyku iğcikleri ve K kompleksleri gibi karakteristik uyku elemanları izlenir, teta ve delta aktivitesi hâkimiyeti vardır, göz küresi hareketleri yoktur, kas tonusu N1'e göre daha düşüktür. NREM 3 uyku evresinde, bir diğer adı ile derin yavaş uykusunda, delta aktivitesi %20'den fazladır, göz küresi hareketleri yoktur, kas tonusu çok düşüktür. REM uyku evresinde ise, paradoksal uyku olarak da isimlendirilmesine neden olan, uyanıklıktakine benzer bir EEG aktivitesi izlenir, ancak kas tonusunun en düşük olduğu evredir, testere dişi dalgalar ve uyku evresine ismini veren hızlı göz küresi hareketleri izlenir.

Polisomnografi tetkikinin değerlendirilmesi ve skorlanması esnasında ilk olarak uyanıklık ve uykunun evrelenmesi gerekir. Sonrasında, anormal solunum olayları ve ya bacak hareketleri gibi uyku ile ilişkili diğer olayların skorlanmasına geçilir. Tüm değerlendirmelerin sonucunda ise elde edilen rapordaki veriler ışığında, uyku yapısının ve uyku ile ilişkili hastalıkların (bakınız, Bölüm 5) varlığı hakkında bilgi edinilmiş olur.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Murillo-Rodriguez E, Arias-Carrion O, Zavala-Garcia A, Sarro-Ramirez A, Huitron-Resendiz S, Arankowsky-Sandoval G.Basic sleep mechanisms: an integrative review. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2012 Mar;12(1):38-54. **[Crossref]**
2. Benbir Şenel G. Uykunun Tarihçesi. UYKU- *Nörofizyolojisi ve Hastalıkları*. Editörler: Benbir Şenel G, İsmailoğulları S, Tuncel D, Bican Demir A, Akyıldız UO. Türk Nöroloji Derneği Yayınları. Ankara, 2021 (baskıda) **[Crossref]**
3. Bause GS. Hypnos, god of sleep. *Anesthesiology.* 2013 Aug;119(2):255 **[Crossref]**f
4. Stoll RT. [Sleep and dreams in pictures]. *Praxis* (Bern 1994). 1995 Apr 11;84(15):432-439.

5. Loomis AL, Harvey EN, Hobart G. Further observations on the potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science*. 1935 Aug 30;82(2122):198-200. **[Crossref]**
6. Davis H, Davis PA, Loomis AL, Harvey EN, Hobart G. Changes in human brain potentials during the onset of sleep. *Science*. 1937 Nov 12;86(2237):448-50. **[Crossref]**
7. Benbir Şenel G, Karadeniz D. Uyku, rüya ve uyanıklık regulasyon sistemi. *Fonksiyonun Cerrahi Anatomisi*. Editör: Hüseyin Biçeroğlu. İzmir, 2019: 1079-1082
8. Benbir G, Karadeniz D. *Uyanıklık ve Uykuda Hareket Nörofizyolojisi*. Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği Yayınları. İzmir, 2019.
9. Diez-Garcia A, Garzon M. [Regulation of the phases of the sleep-wakefulness cycle with histamine]. *Rev Neurol*. 2017 Mar 16;64(6):267-277.
10. Verret L, et al. Localization of the neurons active during paradoxical (REM) sleep and projecting to the locus coeruleus noradrenergic neurons in the rat. *J Comp Neurol* 2006;495:573-586. **[Crossref]**
11. Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *J Biol Rhythms*. 2006 Dec;21(6):482-93. **[Crossref]**
12. Clément O, Sapin E, Libourel PA, Arthaud S, Brischoux F, Fort P et al. The lateral hypothalamic area controls paradoxical (REM) sleep by means of descending projections to brainstem GABAergic neurons. *J Neurosci*. 2012 Nov 21;32(47):16763-74. **[Crossref]**
13. Luppi PH, Clément O, Fort P. Paradoxical (REM) sleep genesis by the brainstem is under hypothalamic control. *Curr Opin Neurobiol*. 2013 Oct;23(5):786-92. **[Crossref]**
14. Reinoso-Suárez F, de Andrés I, Garzón M. Functional anatomy of the sleepwakefulness cycle: wakefulness. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2011; 208:1-128 **[Crossref]**
15. Saper CB. The neurobiology of sleep. *Continuum (Minneap Minn)*. 2013 Feb;19(1 Sleep Disorders):19-31 **[Crossref]**
16. Haas HL, Lin JS. Waking with the hypothalamus. *Pflügers Archiv*. 2012 Jan;463(1):31-42 **[Crossref]**
17. Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. Sleep state switching. *Neuron*. 2010 Dec 22;68(6):1023-42. **[Crossref]**
18. Gent TC, Bassetti C, Adamantidis AR. Sleep-wake control and the thalamus. *Curr Opin Neurobiol*. 2018 Oct; 52:188-197. **[Crossref]**
19. Kishi A, Yasuda H, Matsumoto T, Inami Y, Horiguchi J, Tamaki M, et al.NREM sleep stage transitions control ultradian REM sleep rhythm. *Sleep*. 2011 Oct 1;34(10):1423-32 **[Crossref]**
20. Okawa M, Uchiyama M. Circadian rhythm sleep disorders: characteristics and entrainment pathology in delayed sleep phase and non-24-h sleep-wake syndrome. *Sleep Med Rev*. 2007 Dec;11(6):485-96. **[Crossref]**
21. Pickel L, Sung HK. Feeding Rhythms and the Circadian Regulation of Metabolism. *Front Nutr*. 2020 Apr 17; 7:39
22. Czeisler CA, Gooley JJ. Sleep and circadian rhythms in humans. C*old Spring Harb Symp Quant Biol* 2007; 72:579Y597 **[Crossref]**
23. Rosenwasser AM, Turek FW. Neurobiology of Circadian Rhythm Regulation. *Sleep Med Clin*. 2015 Dec;10(4):403-12 **[Crossref]**
24. Pevet P, Challet E. Melatonin: both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network. *J Physiol Paris*. 2011 Dec;105(4-6):170-82. **[Crossref]**
25. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res*. 2016 Apr;25(2):131-43. **[Crossref]**
26. Pavlova M. Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017 Aug;23(4, Sleep Neurology):1051-1063. **[Crossref]**
27. Murakami DM, Miller JD, Fuller CA. The retinohypothalamic tract in the cat: retinal ganglion cell morphology and pattern of projection. *Brain Res* 1989;20:283-296. **[Crossref]**
28. Amaral FGD, Cipolla-Neto J.A brief review about melatonin, a pineal hormone.Arch Endocrinol Metab. 2018 Aug;62(4):472-479.
29. Barber AF, Sehgal A Cold Temperatures Fire up Circadian Neurons. *Cell Metab*. 2018 May 1;27(5):951-953 **[Crossref]**
30. Halassa MM, Florian C, Fellin T, Munoz JR, Lee SY, Abel T et al. Astrocytic modulation of sleep homeostasis and cognitive consequences of sleep loss. *Neuron*. 2009; 61:213- 219. **[Crossref]**
31. Luppi PH, Fort P. Sleep-wake physiology. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:359-370 **[Crossref]**
32. Chokroverty S. Overview of sleep & sleep disorders. *Indian J Med Res*. 2010 Feb;131:126-40
33. Abrams RM. Sleep Deprivation. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015 Sep;42(3):493-506. **[Crossref]**
34. Halassa MM. Thalamocortical dynamics of sleep: roles of purinergic neuromodulation.Semin Cell Dev Biol. 2011 Apr;22(2):245-51.
35. Steriade M.The corticothalamic system in sleep. *Front Biosci*. 2003 May 1;8:d878-99. **[Crossref]**
36. Min BK. A thalamic reticular networking model of consciousness. *Theor Biol Med Model*. 2010;7:10 **[Crossref]**
37. Jafari B, Mohsenin V. Polysomnography. *Clin Chest Med*. 2010 Jun;31(2):287-97 **[Crossref]**
38. Weiner OM, Dang-Vu TT. Spindle Oscillations in Sleep Disorders: A Systematic Review. *Neural Plast*. 2016;2016:7328725 **[Crossref]**

BÖLÜM 12
VESTİBÜLER SİSTEM, DENGE, POSTÜR VE YÜRÜYÜŞ SEMİYOLOJİSİ

Ayşegül GÜNDÜZ
Güneş KIZILTAN
Meral KIZILTAN

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 12.1.
VESTİBÜLER SİSTEM

Ayşegül GÜNDÜZ

DOI: 10.5152/83121

Vestibüler Sistem

Vestibular System

BÖLÜM HAKKINDA

Hareket esnasında dengenin sağlanması dinamik bir süreçtir, serebellar, spinal ve supraspinal yapıların yanı sıra vestibüler, görsel ve propriseptif yapılardan da duyusal girdilerin sağlam olarak bir arada çalışması gerekir.

Görsel, vestibüler ve proprioseptif somatosensoriyel sistemlerden gelen duyusal geribildirim, denge ve hareketin içsel şemasının oluşturulmasını sağlar. Duyusal sistemler, birbirinden bağımsız çalışmaz. Tam aksine, farklı tipteki duyusal girdiler, sinir sisteminin pek çok seviyesinde entegre olurlar.

Bu bölümde, vestibüler sistem anatomisi, fizyolojisi, patolojisi, denge, postür ve yürüyüş semiyolojisinden bahsedilecektir.

Anahtar kelimeler: vestibüler sistem, denge, postür, yürüyüş semiyolojisi

ABOUT the CHAPTER

Maintaining balance during movement is a dynamic process; sensory inputs from cerebellar, spinal, and supraspinal structures and vestibular, visual, and proprioceptive structures must work together robustly.

Sensory feedback from the visual, vestibular, and proprioceptive somatosensory systems enables the establishment of internal schemata of balance and movement. Sensory systems do not work independently of each other. On the contrary, different types of sensory input are integrated at many levels of the nervous system.

Keywords: vestibular system, balance, posture, gait semiology

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ T.C. CERRAHPAŞA 1453

Hareket esnasında dengenin sağlanması dinamik bir süreçtir, serebellar, spinal ve supraspinal yapıların yanı sıra vestibüler, görsel ve propriseptif yapılardan da duyusal girdilerin sağlam olarak bir arada çalışması gerekir.[1-4]

Bu merkezlerin fonksiyonları şöyle sıralanabilir:

i. yer çekimine karşı dikey desteği korumak;

ii. kütle merkezini destek tabanı içinde tutarak dengeyi sağlamak;

iii. postüral stabiliteyi sağlamak; ve

iv. yürüme esnasında ayak yörüngesini kontrol etmek.

Görsel, vestibüler ve proprioseptif somatosensoriyel sistemlerden gelen duyusal geribildirim, denge ve hareketin içsel şemasının oluşturulmasını sağlar. Duyusal sistemler, birbirinden bağımsız çalışmaz. Tam aksine, farklı tipteki duyusal girdiler, sinir sisteminin pek çok seviyesinde entegre olurlar.

Vestibüler sistem

Vestibüler sistem: Vestibuler sistem, dengeyi sağlamak için gereken yerçekimi, dönme ve ivme konusunda edinilmesi gerekli bilgileri sinir sistemine sağlar.[5]

Bu sistemin temel işlevleri şöyle sıralanabilir:

Ayşegül Gündüz

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: aysegul.gunduz@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Gündüz A. Vestibüler sistem. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 166-171. Cilt I.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

i. baş, vücuda göre hareket ederken bakışları sabitlemek;

ii. baş hareketini sabitlemek (retinadaki görsel görüntünün sabitlenebilmesi için);

iii. dikey eksende postürün korunmasını sağlamak ve

iv. dengenin kontrolüne katkıda bulunan postüral refleksleri etkinleştirmek.4

Vestibüler sistem anatomisi: Bu yapılar, arka fossada yerleşmiştir. İç kulağın vestibüler kısmından başlar. Reseptörler (tüysü hücreler), üç adet yarım daire kanalı ile utrikül ve sakkülde yerleşmiştir. Lifler birleşip birinci nöronun aksonunu oluşturur ki bu nöronun gövdesi meatus akustikus internusta vestibüler ganglionda yerleşmiştir. Vestibüler organ, üç adet yarım daire kanalı ve iki otolit organdan (utrikül ve sakkül) oluşur. Otolitlerden ve yarım daire kanallarından kaynaklanan vestibüler afferentler, sekizinci kraniyal sinir yoluyla, ipsilateral vestibüler çekirdeklere iletilir. Dördüncü ventrikülün tabanında yerleşmiş olan vestibüler çekirdekler superiyor, medial, lateral ve inferiyor olmak üzere dört tanedir. Ayrıca disinaptik ve polisinaptik yollarla pontomedüler retiküler yapıya ulaşır.[4,6,7] Beyinsapındaki diğer merkezler, santral patern jeneratör ve mezensefalik lokomotor alan, ile bağlantı kurar ve vestibulospinal traktusu oluşturur.

Vestibüler çekirdekler ile serebellum, medial longitudinal fasikül ve serebral korteks arasında bağlantılar vardır.[5] Bağlantıları olan yapılar, serebrumda frontal ve temporal lob ile bazal ganglionlar ve serebellumda flokulonodüler lobdur. Bu bağlantılar, beyinsapı ve spinal bölgelerde refleksif kontrolü; supraspinal yüksek merkezlerde hedef ya da ödüle yönelik hareketlerin kontrolünün yapılmasını sağlar.

Vestibüler sistem fizyolojisi: Yarım daire kanalları, utrikül ve sakküldeki reseptör hücreler, hareket şeklindeki mekanik uyarılara duyarlıdır. Bu reseptörlerin üzerindeki sillerin bir yöne doğru hareketi, aksiyon potansiyeli frekansını değiştiren lokal alan potansiyelleri oluşturur. Utrikül ve sakküldeki reseptörler, pozisyon ve yerçekimi değişimlerine; yarım daire kanallarındaki reseptörler ise dairesel ve açısal ivmelenmelere duyarlıdır (Şekil 1A). Utrikül ve sakkülde endolenf ismi verilen özel bir sıvı ve maküla ismi verilen özelleşmiş epitel dokusu vardır. Yarım daire kanallarının ucunda ampulla adı verilen genişlemelerde de benzer özelleşmiş bir epitel dokusu yer alır. Periferik vestibüler sistemdeki reseptörler ve özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Vestibüler sistem muayenesi ve patolojik bulgular:

Vestibüler sistem bozukluklarında; dengesizlik hissi ('dysequilibrium'), vertigo ve nistagmus ortaya çıkabilir.

Her iki vestibüler sistem eşit ve dengeli çalıştığında dengesizlik hissi olmaz. Bir tarafta az ya da aşırı çalışma olduğunda dengesizlik hissedilir (Şekil 1B).

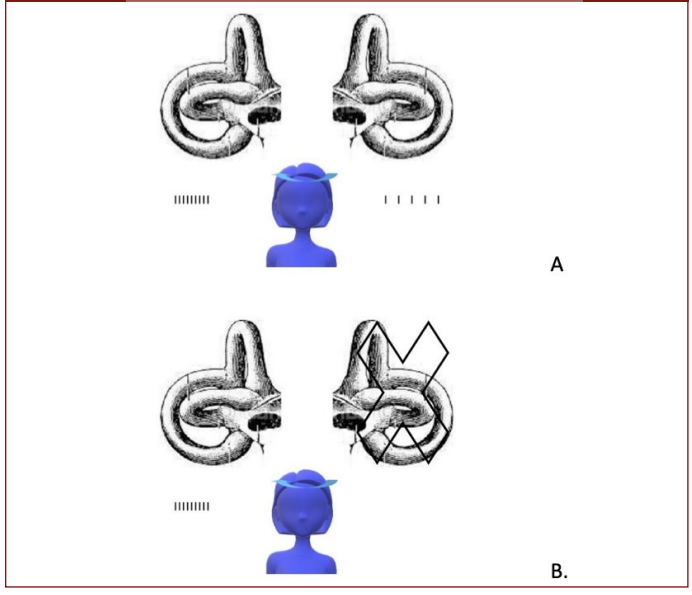
Vertigo, hareket halüsinasyon ve illüzyonunun olduğu yanlış hareket duygusudur. Bulantı, kusma, nistagmus ve bazı durumlarda ataksi eşlik edebilir.[8] 'Dizziness', vertigoyu içerebilir, fenalık hissi, fenalaşma, baş dönmesi gibi başka anlamlara da gelebilir.[8] Böyle şikayetleri olan bir hasta ile karşılaşınca ilk soru yaşadığı tecrübenin ne olduğunu tarif etmesini istemektir.

Dönme hissi?	periferik vestibüler sistem
Dönme olmadan düşme hissi?	
Bir tarafa doğru düşme eğilimi?	
Koordinasyon bozukluğu?	serebellum

Ayrıca şikayetlerin kaçıncı defa olduğu, tetikleyici faktör olup olmadığı (pozisyon, baş hareketleri, güçlü parfüm kokusu gibi), epizodun süresi, diğer nörolojik şikayetler, işitme kaybı ve tinnitus varlığı, ailede migren varlığı sorgulanır.[9] İlk inspeksiyonda eşlik eden göz bulguları ve Horner sendromu varlığına dikkat edilir.

Periferik reseptörler, VIII. kraniyal sinir, beyinsapındaki verstibüler çekirdekler ya da daha nadiren merkezi bağlantılarının vertigoya neden olabileceği hatırlanmalıdır. Santral ve periferik pozisyonel vertigonun özellikleri ile bazı önemli vertigo nedenleri Tablo 2 ve 3'te sunulmuştur.

Şekil 1. A) Normal vestibüler fizyoloji. Başın döndüğü tarafta vestibüler deşarjlar artar, nistagmus ya da baş dönmesi olmaz. B) Akut sol vestibuler patoloji. Baş dönmeden başta sağa dönüyormuş hissi olur, hızlı tarafı sağa doğru vuran nistagmus ortaya çıkar. Merkezi sinir sisteminde plastisite ile kompansasyon gelişirse zamanla bulgular kaybolabilir.



Sonrasında okülomotor muayene, vestibulo-oküler refleks muayenesi ve diğer okülosefalik refleksler, kalorik testler, Dix-Hallpike manevrası, ortostatik kan basıncı/nabız ölçümü, Romberg testi, Unterberger testi ve yürüyüş muayenesi yapılır.[11]

Okülomotor muayenede, nistagmus varlığına dikkat edilir. Görsel fiksasyon kaldırıldığında artan ve tek yönlü periferik nistagmus, tipik olarak vestibüler nörit ya da Meniere hastalığında görülür. Santral vestibüler olaylarda ise spontan, vertikal/torsiyonel ya da horizontal nistagmus ortaya çıkabilir. Serebellar nistagmus iki yönlüdür. Sakkad muayenesi için klinisyen bir elinin başparmağını diğer elinin işaret parmağını önce horizontal planda yaklaşık 30-50 cm aralıkla olacak şekilde hastanın görme alanında tutar ve hızlı bir şekilde önce birine sonra diğerine bakmasını ister. Aynı muayeneyi vertikal planda da tekrar eder. Yavaş takip hareketlerini

test etmek için hem yatay hem dikey yönlerde klinisyen parmağını yaklaşık 20 derece/s hızla hareket ettirerek hastanın da takip etmesini ister.

Tablo 1. Vestibüler sistemdeki periferik reseptörler ve özellikleri[a]

Özellikler	Yarım daire kanalları	Otolit organlar
Reseptör	Krista ampullaristeki tüysü hücreler	Maküladaki tüysü hücreler
Uyarı	Dairesel veya açısal ivmelenme	Doğrusal ivmelenme
Sinir	Vestibüler sinir	Vestibüler sinir
Nükleus	Superiyor, medial	Lateral, medial, inferiyor
Başlıca görev	Vestibülo-oküler refleks	Proksimal kasların tonusunu arttırmak
Lezyondaki bulgu	Rotatuvar vertigo	Doğrusal ivmelenme illüzyonu, postural tonus kaybı, baş ve gözlerdeki 'kayma'

[a]Part B: Cerebellar, auditory and vestibular systems. In: Benarroch EE, Daube JR, Flemming KD, Westmoreland BF. Mayo Clinic Medical Neurosciences organized by neurologic systems and levels. 5th edition. Mayo Clinic Scientific Press, Canada. 2008. p.633-668 kaynağından uyarlanmıştır.[5]

Tablo 2. Periferik ve santral pozisyonel vertigonun özellikleri.[a]

Özellik	Periferik	Santral
Latans	0-40 saniye	Yok, hemen başlar
Süre	< 1 dakika	Persistan
Habituasyon	Yok	Var
Niastagmus yönü	Hep aynı	Değişken
Şiddeti	Ağır	Hafif

[a]Troost BT. Dizziness and vertigo. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Eds. Neurology in clinical practice. Principles of diagnosis and management. 4th edition. Butterworth Heineman, Philedelphia: 2004. p.233-245 kaynağından uyarlanmıştır.[8]

Vestibulo-oküler refleks (VOR) muayene edilirken, hasta kolları olan döner bir sandalyeye oturtulur. Baş pasif olarak döndürüldüğünde normal bir kişide gözler sabit kalır ve baş ile birlikte döner. Gözlerin baş ile dönmediği duruma taş bebek gözü fenomeni adı verilir. Kalorik testlerde, dış kulak yolu zarar vermeyecek derecede sıcak veya soğuk su ile yıkanır. Bu testi yapmadan önce dış kulak yolunun sağlam olduğundan emin olmak gerekir. Soğuk su gözlerde konjuge karşı yöne doğru, sıcak su gözlerde konjuge aynı tarafa doğru harekete neden olur. Kalorik testler ve VOR, diğer testler ile birlikte beyinsapının sağlamlığını test etmek için kullanılır.

Hangi yarım daire kanalının sorumlu olduğunu anlamak için bazı manevralar kullanılabilir. Bunlardan posterior ve anterior kontrol etmek için, hastanın başı yatak seviyesinin altına 30 derece indirilir ve bir tarafa doğru 45 derece döndürülür. Nistagmus başlangıcı gecikebileceğinden bu pozisyonda, 30 saniye boyunca beklenir. Pozisyonel nistagmus görüldüğünde de ne kadar süreceğini not etmek için, en az 1 dakika beklemeye devam edilir. Horizontal kanalı test etmek için muayeneye sırtüstü pozisyonda başlanır. Baş 30 derece yükseltilir ve böylece yatay kanallar hizalanır. Sağ tarafa doğru atan nistagmus, sağ horizontal kanalı düşündürür.

Vestibüler bozukluk, propriyosepsiyon sağlam olduğunda pozitif bir Romberg testine neden olmaz veya çok nadiren neden olur. Romberg testi (Romberg işareti veya Romberg manevrası) sırasında hastadan ayaklarını yan yana ve gözlerini kapalı tutması, ellerini öne doğru uzatması istenir.[12] Gözler kapandıktan sonra vücutta sallanma, bazen düzensiz denge kaybı ve düşme ortaya çıkması durumunda, test pozitif kabul edilir. Muayene eden hekim bu süre boyunca güvenliği sağlamak için hastanın arkasında durur. Her ne kadar bilateral orta derecede13 veya tek taraflı total vestibüler kaybı[14,15] olan hastalar, sert bir zemin ayakta dururken geleneksel Romberg testini geçseler de, köpük gibi bir yüzey üzerinde dururken bunu yapamazlar. Kabul edilen açıklama, vestibüler bozukluğu olan bir hasta, gözleri kapalı ayakta dururken temel postüral bilgi kaynağının propriosepsiyon olması ve bu durumun bu yüzey tarafından bozulmasıdır.16 Yaklaşık 20 cm kalınlığında bir köpük yastık propriyoseptif bilgileri kesintiye uğratan ve bilateral vestibüler kaybı olan deneklerde dik duruşun sürdürülmesini engeller.[11]

Tablo 3. Bazı önemli vertigo nedenleri ve özellikleri

Özellik	Selim paroksismal pozisyonel vertigo	Meniere hastalığı	Beyinsapı kökenli vertigo
Bulgular	Vertigo	Şiddetli vertigo, kusma, tinnitus ve işitme kaybı atakları	İzole vertigo (ya da diğer arka sistem bulguları)
Nistagmus	Vertikal, rotatuvar Bakış hızlı faz doğrultusundayken artar (Alexander kuralı)10		Yönü değişken, serebellar lezyonlarda hızlı faz genellikle bakış lezyona ipsilateral olduğunda belirgin
Tetikleyici faktör	Pozisyon	Nadir, bakteriyel /viral enfeksiyonlar	
Süre	Kısa (saniyeler/ dakikalar)	Günler	Kısa süreli
Diğer	Adaptasyon (bulguların tekrarlayan hareketler ile kaybolması)		

Bir başka testte, hastadan gözleri kapalı olarak 30 saniye yerinde yürümesi istenir. Yaklaşık 50-100 adım sonra hasta değerlendirilir. Vestibüler bozukluğu olan kişilerde, bozukluğun olduğu tarafa doğru aşırı dönüşler (30 dereceden fazla) olur. Bu teste, Unterberger testi adı verilir.[11] Testin temeli, duyusal girdiler sağlayan vestibulospinal yolak bozuk olduğunda, duyusal girdilerin iletilememesi prensibine dayanmaktadır.

Hastanın normal yürüyüşü, ardından geriye doğru yürüyüşü ve tandem yürüyüşü gözlenir. Hasta geniş tabanlı yürüyorsa serebellar bir bozukluk düşünülür. Frontal lezyon olduğunda; frontopontoserebellar bağlantıların kesintiye uğramasına, serebellumun bası altında kalmasına veya vestibüler sinirlerin gerilmesine bağlı dengesizlik ortaya çıkabilir.[17]

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Winter DA. Biomechanics of normal and pathological gait: implications for understanding human locomotor control. *J Mot Behav.* 1989;21(4):337-55. **[Crossref]**
2. Winter DA. Knowledge base for diagnostic gait assessments. *Med Prog Technol.* 1993;19(2):61-81.
3. Rothwell JC. *Control of human voluntary movement*, 2nd edition Chapman & Hall; London: 1994 **[Crossref]**
4. MacKinnon CD. Sensorimotor anatomy of gait, balance, and falls. *Handb Clin Neurol.* 2018;159:3-26. **[Crossref]**
5. Part B: Cerebellar, auditory and vestibular systems. In: Benarroch EE, Daube JR, Flemming KD, Westmoreland BF. *Mayo Clinic Medical Neurosciences organized by neurologic systems and levels.* 5th edition. Mayo Clinic Scientific Press, Canada. 2008. p.633-668.
6. Schniepp R, Möhwald K, Wuehr M. Gait ataxia in humans: vestibular and cerebellar control of dynamic stability. *J Neurol.* 2017;264(Suppl 1):87-92. **[Crossref]**
7. Khan S, Chang R. Anatomy of the vestibular system: a review. *NeuroRehabilitation.* 2013;32(3):437-43. **[Crossref]**
8. Troost BT. Dizziness and vertigo. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Eds. Neurology in clinical practice. Principles of diagnosis and management. 4th edition. Butterworth Heineman, Philedelphia: 2004. p.233-245.
9. Voetsch B, Sehgal S. Acute Dizziness, Vertigo, and Unsteadiness. *Neurol Clin.* 2021;39(2):373-389. **[Crossref]**
10. Robinson DA, Zee DS, Hain TC, Holmes A, Rosenberg LF. Alexander's law: its behavior and origin in the human vestibulo-ocular reflex. *Ann Neurol.* 1984;16(6):714-722. **[Crossref]**
11. Welgampola MS, Bradshaw AP, Halmagyi GM. Assessment of the Vestibular System: History and Physical Examination. *Adv Otorhinolaryngol.* 2019;82:1-11. **[Crossref]**
12. Pearce JMS. Romberg and his sign. *Eur Neurol.* 2005;53(4):210-213. **[Crossref]**
13. Sprenger A, Wojak JF, Jandl NM, Helmchen C. Postural control in bilateral vestibular failure: its relation to visual, proprioceptive, vestibular, and cognitive input. *Front Neurol.* 2017;1(8):444. **[Crossref]**
14. Weber PC, Cass SP. Clinical assessment of postural stability. *Am J Otol.* 1993;14(6):566-9.
15. Cass SP, Kartush JM, Graham MD. Clinical assessment of postural stability following vestibular nerve section. Laryngoscope. 1991;101(10):1056-1059. **[Crossref]**
16. Halmágyi GM, Curthoys IS. Vestibular contributions to the Romberg test: Testing semicircular canal and otolith function. *Eur J Neurol.* 2021;28(9):3211-3219. **[Crossref]**
17. Thompson PD. Frontal lobe ataxia. *Handb Clin Neurol.* 2012;103:619-622. **[Crossref]**

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 12.2.
DENGE

Güneş KIZILTAN

DOI: 10.5152/83122

Denge

Balance

BÖLÜM HAKKINDA

İki ayak üzerinde durma ve dik postür insanın gelişiminde avantaj sağlasa da denge açısından riskleri de beraberinde getirmiştir. Bu özellikler iskelet ve kas sistemindeki değişikliklerin yanı sıra merkezi sinir sisteminin yükünü arttırmış, denge ile ilgili sinir sistemi yapılarının bu duruma uyum sağlayacak şekilde gelişimine yol açmıştır. Dik duruş ve yürüyüş söz konusu olduğunda denge başlıca vestibüler sistem, serebellum, proprioseptif sistem ve görme yetilerinin birlikte işlevini gerektirir. Bu sistemler dışında hareket bozuklukları ile ilişkilendirilen bazal gangliyonların hastalıklarında da postüral refleks bozukluğu olarak tanımlanan denge bozukluğu görülebilir. Denge çok sayıda sistemin birlikte işlevini gerektirdiği için birçok nörolojik hastalıkta denge bozukluğu ortaya çıkar. Farklı sistemlerin herhangi birindeki işlev bozukluğu sonucunda denge bozukluğu geliştiğinde farklı hastalık öyküsü ve muayene bulguları ile hangi sistem veya sistemlerin etkilendiğini ayırt etmek mümkündür.

Anahtar kelimeler: Ataksi, serebellum, vestibüler sistem, propriyoseptif duyu

ABOUT the CHAPTER

Although standing on two legs and upright posture provided advantages in human development, they also brought risks in terms of balance. In addition to changes in the skeletal and muscular systems, these features have increased the burden on the central nervous system and led to the development of nervous system structures related to balance to adapt to this situation. In the case of upright posture and gait, balance requires the combined function of the vestibular system, cerebellum, proprioceptive system and vision. In addition to these systems, diseases of the basal ganglia, which are associated with movement disorders, may also lead to a balance disorder defined as postural reflex disorder. Since balance requires the functioning of many systems together, balance disorders occur in many neurological diseases. When balance disorder develops as a result of dysfunction in any of the distinct systems, it is possible to distinguish which system or systems are affected by different disease history and examination findings.

Keywords: Ataxia, cerebellum, vestibular system, proprioceptive sense

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ T.C. CERRAHPAŞA 1453

Denge kelimesi dilimizde yürümenin yanı sıra davranış ve duygu durumunu ifade etmek için de kullanılır ve düzen ile istikrar kavramlarını içerir. Ancak "denge kaybı" denince ilk akla gelen yürüyüş ile ilgili dengesizliktir (yürüyüş ataksisi). Ataksi düzensizliği ifade eder ve eski Yunanca'da düzen anlamına gelen "taxis" kelimesinden türetilmiştir.

İnsan türü ön ve arka ekstremitelerden üst ve alt ekstremiteler tanımına geçişin en gelişmiş örneğidir. Bu değişim ile iki ayak üstünde durmanın riskleri karşılığında el becerisi gelişmiş ve insan diğer canlılardan farklılaşmıştır. Bu farklılaşma birbirinden ayrılamayacak postür, denge ve iki ayak üzerinde yürüme için sinir sisteminin her seviyesinde uyumu sağlayacak özelliklerin gelişimini gerektirmiştir. Yerçekimine karşı dik postürün sağlanabilmesi için öncelikle üst ve alt motor nöron sistemleri ve kas gücü normal olmalıdır. İkinci basamakta alt ekstremiteler, gövde ve başın postürünü sağlayan tüm eklemlerin ekstansiyon durumunda olması ve dengenin sağlanması gerekir. Bu bağlamda denge bedenin ağırlık merkezinin ayaklar arasında kalan destek yüzeyinin sınırları içinde tutulması olarak tanımlanabilir. Dik duruşun yanı sıra yürüyüş sırasında düşmenin engellenmesi için bedenin ağırlık merkezinin tek ayağın destek alanına kaydırılması ve vizüel ve vestibüler düzeneğin algı yetisini etkilemeyecek şekilde başın sabit bir postürde tutulması için dinamik postür değişikliklerine gerek duyulur.[1] Gerek ayakta dururken gerekse bu sırada eller ile bir iş yapıldığında üst ekstremitelerin uzaydaki koordinatları değiştiği için bedenin ağırlık merkezi de yer değiştirecek ve dengeyi koruyacak "beklentiye uy-

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Güneş Kızıltan

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: guneskiziltan@gmail.com
gunes.kiziltan@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Kızıltan G. Denge. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 172-178. Cilt I.

gun" postür düzeltme mekanizmaları devreye girecektir. Bedenin ağırlık merkezinin yer değiştirmesine neden olacak beklenmedik dış etkenler karşısında ise "reaktif" postür kontrol mekanizmaları işler. Bu durumun abartılı örnekleri için boksörler ve futbolcuların maç sırasındaki hareketleri düşünülebilir. Son kertede dik postür ve dengeyi sağlayan kaslara gelen komutları sağlayan hareket sistemi olsa da bu sistemin dengeyi koruyacak postür kontrolünü ve yürüyüşü sağlayan başka sistemler ile uyumlu çalışması gerekir.

Dengenin sürdürülebilmesi için hareketle ilişkili sistemlerin yanında duyu sistemlerinden gelen bilgi çok önemlidir. Bu bilgi hareket sırasında denge ile ilgili merkezlerin işlevinin düzenlenmesine imkân tanır. Postür, denge ve yürüyüş için yararlanılan duysal veriler somatosensensoriyel, vestibüler ve vizüel sistemlerden elde edilir. Bu sistemler, baş ve bedenin uzaydaki koordinatları ile beden bölümlerinin birbirine göre konumu ve hareketleri, çevredeki nesnelerin yeri, boyutları, hareketleri konusunda edinilen verileri beyin, beyin sapı ve medulla spinalis yapılarına ulaştırırlar. Korteks düzeyinde oluşturulan amaca yönelik hareket komutları beyin sapındaki çekirdekler ve medulla spinaliste yerleşik integrasyon merkezlerinde duysal veriler ile birleştirilir (sensorimotor integrasyon) ve amaca yönelik ve otomatik hareketler sırasında dengenin korunması için gerekli postür değişiklikleri belirlenir. Daha sonraki aşamada yeni komutlar medulla spinalisteki motor nöronlara gönderilerek hareket gerçekleştirilir. [2] Sistemin veri akışını sağlayan duyu türlerinin birinin eksikliğinde diğerlerinin eksiği telafi etmesini sağlayan bir özelliği vardır. Ayrıca serebellum aracılığıyla gerçekleşen hata kaynaklı öğrenme yetisi dengeyi bozan durumların tekrarı halinde düşmenin önlenmesini sağlar. Ancak gerek yaşlanma süreci gerekse sistemi oluşturan yapıların lezyonu veya nörodejeneratif hastalıklar sonucunda telafi ve korunma işlevleri bozulduğunda denge, postür ve yürüyüş kontrolü aksar ve düşme tehlikesi ortaya çıkar.

Beyin korteksinin prefrontal, premotor ve primer motor alanları niyet edilen bir hareketin seçilmesi, planlanması, başlatılması ve tamamlanması aşamalarından sorumludur. Bu korteks alanlarından medulla spinalise uzanan akson demetleri kortikospinal yol içinde taşınır. Amaca yönelik hareketin gerçekleştirilmesi sırasında dengeyi korumak için gereken postür değişikliklerinin oluşturulması ve dengenin korunması için motor korteks alanlarından gelen komutların bir kopyasının postür ve yürüyüşü kontrol eden yapılara ulaştırılması gerekir. Bu gereksinime uygun olarak motor korteks alanlarından bu bölümde daha sonra sözü edilecek denge ve postür ile ilişkili vestibüler çekirdeklere, mezensefalik lökomotor alana, pontomedüller retiküler formasyona ve spinal ara nöronlara doğrudan veri aktarılır. Bu bağlantı aracılığıyla hareketin hazırlık ve uygulama aşamalarında denge, postür ve yürüyüşün düzenlenmesiyle ilgili komutların oluşturulduğu vestibülospinal, retikülospinal ve spinal ara nöronlarda aktive değişikliği olur.

Dengeyi Kontrol Eden Beyin Sapındaki Merkezler

Beyin sapında yerleşik olup dik postür, denge ve yürüyüşü kontrol eden 3 merkez vardır. Bu merkezlerden vestibüler çekirdekler periferik vestibüler düzenekteki reseptörlerden kaynaklanan uyarıların yanı sıra vizüel sistem, somatosensoriyel sistem ve vestibüloserebellumu da içeren supraspinal merkezlerden kaynaklanan sinyallerin sonlandığı yapılardır. Flokkülus ve nodulus yapılarını içeren vestibüloserebellumdan kaynaklanan uyarılar serebellar korteksten kaynaklanan ve vestibüler çekirdeklere kesintiye uğramadan ulaşan inhibitör sinyaller içerir.[3] Vestibüler çekirdekler premotor ve somatosensoriyel korteks ile servikal medulla spinalisten de sinyal alır.[4] Bu çekirdeklerde gelen hareket komutları ve duyu ile ilgili sinyaller birleştirilip işlemden geçirilerek planlanan harekete göre veya çevreden kaynaklanan beklenmedik uyarılara tepkiyi oluşturacak vestibüler refleksler uygulamaya geçirilir. Vestibülospinal yolu oluşturan aksonlar medulla spinaliste kortikospinal, retikülospinal ve propriyoseptif aksonlar ile aynı bölgedeki ara nöronlarda sonlanır. Bu özellik medulla spinalis düzeyinde de beklenen veya çevreden kaynaklanan beklenmedik müdahalelerle olan bedenin ağırlık merkezindeki değişikliklere göre gerek duyulan refleks yanıtların modüle edilebildiğini düşündürmektedir. Vestibüler çekirdekler postür kontrolünü baş hareketleriyle ilgili refleksleri kontrol eden medial ve medulla spinalis boyunca ipsilateral olarak aşağı inerek farklı segmentlerdeki motor nöronların aktivitesini kontrol eden lateral vestibülospinal yol ile iletilen sinyaller aracılığı ile sağlar. Lateral vestibüler sistemin elektriksel uyarımı ile ekstansör motor nöronların aktive olması, fleksör olanların ise baskılanması bu sistemin yerçekimine karşı dik postürün korunmasını sağladığını düşündürmektedir. Üst beyin sapında, nukleus ruber düzeyinde veya altındaki lezyonlarda tüm ekstremitelerde ekstansiyon şeklinde bir postür ortaya çıkması (deserebrasyon postürü) lateral vestibülospinal yolun disinhibe olması ile ilgilidir.

Yine beyin sapında yerleşik olan ve postürün sürdürülebilmesi için gerekli olan kas tonusunun kontrolü ile yürüyüş ritminin oluşumundan sorumlu mezensefalik lökomotor alan (MLA) retiküler formasyonda yerleşiktir. Kuneiform ve pedünkülopontin (PPÇ) olmak üzere iki çekirdekten oluşmuştur. MLA'nın PPÇ'yi içine alan bir bölümünün bazal gangliyonlarla yoğun karşılıklı bağlantıları vardır ve dengeyi sağlayan postüral refleksler ile yürüyüşün kontrolünde rol üstlenir. Bu bölümün elektrik akımı ile uyarılması halinde yürüyüşe benzer şekilde karşı ekstremitelerin kaslarında alternan fleksör-ekstansör kas aktivitesi ortaya çıktığı görülmüştür.[5,6] MLA bazal gangliyonların yanı sıra motor korteks alanları ve serebellumdan da sinyaller alır. Bu bilgi akışı yürüyüş şekli ve temposunun supraspinal kontrolünü sağlar.[6] Bazal gangliyonlardan gelen uyarılar bu yapıların yer aldığı hareketi başlatıp sürdüren direkt ve hareketi durduran indirekt devrelerin hangisinin etkin olduğuyla ilişkili olarak yürüyüşü başlatır veya durdurur. [7] Serebellumun denge ile ilgili bölümlerinden gelen sinyaller postürü sağlayan kas tonusu ve yürüyüşün hatalar temelinde denetlenmesi ve düzenlenmesine katkıda bulunur.

Postür ve yürüyüşün kontrolünü sağlayan üçüncü sistem pontomedüller retiküler formasyondan kaynaklanan retikülospinal yoldur. Bu sistem içerdiği duyu ve hareketin integrasyonu işlemi ile istemli hareketler sırasında postür ve yürüyüşün kontrolüne katkıda bulunur. Medulla spinalise inen aksonları olmayan MLR retikülospinal sistem aracılığı ile yürüyüşü kontrol eder. Medial ve lateral olmak üzere iki bölümde incelenen sistemin medial kısmı primer motor korteks, premotor korteks ve suplamanter motor alandan hem direkt kortikoretiküler yol, hem de kortikospinal yolu oluşturan aksonlardan gelen yan dallar aracılığı ile bilgi alır. Bu bağlantı düzeni ile planlanan istemli hareketin bedenin ağırlık merkezinde oluşturacağı değişikliklere göre dengeyi koruyacak uygun postür değişiklikleri öngörülür ve gerçekleştirilir. Motor korteks alanlarından bilgi girişinin olduğu retikülospinal merkeze vestibüler çekirdekler, serebellum ve spinoretiküler yollar ile de

sinyal taşınır. Retikülospinal sisteme vestibüler çekirdeklerden gelen bilgi akışı ile yerçekimine karşı postürü koruyacak reflekslerle uyumlu olarak retikülospinal nöronların aktivitesi modüle edilir. Vestibüloserebellum ve anterior ile posterior spinoserebelar yollar aracılığı ile somatosensoriyel bilgi ile donanan spinoserebellumdan gelen sinyaller hareketin yönü, genliği ve hızı ile ilgili hatalar konusunda bilgi aktarır. Spinoretiküler yollar ile de propriyoseptif ve özellikle yürüyüş sırasında ayak tabanlarındaki basınca ve gerilmeye duyarlı reseptörler tarafından oluşturulan bilgi doğrudan retikospinal sisteme taşınır.[8,9] Bu sinyaller medial pontomedüller retiküler formasyonda istemli hareket komutları ve duysal bilgiye göre postürün düzenlenmesini sağlar.

Kendilerinden çok şey öğrendiğimiz maymunlar ve kedilerde retikülospinal yolun kaynağını oluşturan nöron grubunun elektrikle uyarılması ile ekstremitelerde yürüyüş döngüsüne benzer şekilde sağ ve sol ekstremitelerde alternan fleksör ve ekstansör kas aktivitesinin belirmesi veya yürüyüş ritminin değiştirilmesi gibi veriler pontomedüller retiküler formasyonun yürüyüşün mekanizmasında rol aldığını düşündürmektedir.[10,11,12] Medial medüller retiküler formasyonda yerleşik retikülospinal yol nöronlarının MLA'dan kaynaklanan aktive edici sinyallerin oluşturdukları etki aracılığıyla yürüyüşü kontrol ettiği bildirilmiştir.[13,14] Rhesus maymunlarında diğer inen yollar sağlam bırakılarak yalnız lateral kortikospinal yollarda hasar oluşturulduğu bir çalışmada postoperatif erken dönemde gevşek paralizi ortaya çıktığı, daha sonra postür, denge ve yürüyüşün belirgin derecede düzeldiği, ancak el hareketlerindeki beceri kaybının değişmediği bildirilmiştir.[15]

Sonuç olarak vestibülospinal sistem ekstansör kas aktivitesini arttırıp fleksör kas aktivitesini baskılarken retikülospinal sistem postür ve yapılan iş ile ilgili olarak sağ ve sol ekstremitelerde alternan olarak ekstansör veya fleksör kas aktivitesini tetikler. Bu fark vestibülospinal sistemin yerçekimine karşı dik postürün korunmasına katkıda bulunduğunu, retikülospinal sistemin ise amaç doğrultusunda postürün düzenlenmesi ve alternan, karmaşık kas aktivitesi biçimlerinin oluşumundan sorumlu olduğunu düşündürmektedir.[16]

Denge Kontrolünde Yararlanılan Duyu Sistemleri

Vestibüler sistemin iç kulakta yerleşik reseptörleri olan utrikulus ve sakkulus bedenin yerçekimine göre boşluktaki konumundaki değişiklikleri ve semisirküler kanallar aracılığı ile baş ve bedenin dönme hareketi ile ilgili verileri toplar. Vestibüler sistem, özellikle serebellumun vestibüler sistem ile bağlantılı kısmı ile birlikte dengenin sağlanmasında ve postürün korunmasında önemli rol üstlenir.

Beden bölümlerinin birbirlerine göre konumları ve hareket hızları ile bedenin destek yüzeyi arasındaki ilişki bilgisi sinir sistemine kaslar, tendonlar ve eklem kapsüllerindeki reseptörlerden kaynaklanan propriyoseptif duyu ile iletilir.[17] Bedenin ağırlık merkezinin postür değişimi ile yer değiştirmesi ile ilgili veriler ayak tabanlarında yerleşik basınç reseptörleri aracılığıyla algılanır. Ayak tabanlarından kaynaklanan basınç duyusunu taşıyan aksonlar propriyoseptif duyu ile aynı akson demetleri tarafından taşınır ve veriler talamus aracılığıyla karşı taraf primer duyu korteksine ulaşır. Propriyoseptif duyunun bozulması denge ve hareketin kontrolünü önemli ölçüde etkiler, ancak görme ve vestibüler sistemlerin işlevleri ile bir ölçüde telafi edilir. Alt ekstremitelerden kaynaklanan propriyoseptif ve eksteroseptif duyu sinyalleri beyin korteksinin yanı sıra posterior ve anterior spinoserebellar traktuslar aracılığı ile serebelluma da iletilir.

Vizüel sistem hedefe yönelik ekstremite hareketleri ve yürüyüş için gerekli olan bireyin çevresindeki nesnelerin nitelikleri, bulundukları yer ile beden ve ekstremitelerin konumu ile ilgili verileri sağlar. Birey bu veriler doğrultusunda hareketlerini planlar ve dengeyi sağlamak için bu hareketlere uygun postür değişiklikleri oluşur.

Dengenin Kontrolünde Serebellum Ve Bazal Gangliyonların Yeri

Hareket sistemi bazal gangliyonlar ve serebellumun yer aldığı iki kontrol devresi içerir. Her iki devre de motor korteks alanlarından sinyal alır ve işlemden geçirilerek tekrar biçimlendirilmiş bilgiyi talamus üzerinden premotor ile motor korteks alanlarına geri gönderir. Bu devreler beyin sapındaki postür, denge ve hareketin biçimlendirilmesiyle ilgili alanlara da sinyal gönderir.

Serebellum postür ve eklemlerin çevresindeki hareketi oluşturan kas aktivitesinin zamanlamasını, genliğini, dengeyi ve amaca yönelik hareket bütününü oluşturan hareket birimleri arasında uyumu (koordinasyon) düzenler. İşlev bozukluğu halinde göz hareketleri, konuşma, ekstremite hareketleri ve yürüyüşün koordinasyonu ile denge bozukluğu ortaya çıkar. Bazal gangliyonlar ön planda amaç ile ilişkili motor programın seçilmesi ile ilgilidir. Bu yapıların işlev bozukluğu durumunda istemli ve otomatik motor eylemlerin başlatılmasında aksaklık (akinezi) gibi negatif belirtilerin yanında rijidite ve anormal istemsiz hareketler gibi pozitif belirti ve bulgular ortaya çıkar. Premotor korteks, bazal gangliyonlar ve serebellumun işlev bozukluğu durumunda alt ve üst motor nöron sistemlerinden farklı olarak kas gücü kaybı görülmez. Ancak hareketin planlanması, uygun hareketin seçimi, başlatılması, boyutu, hızı, bedenin postürü ile denge, hareketin koordinasyonu ve akıcılığı bozulur.

Serebellum hareket hatalarının algılanması ve düzeltilmesi işlevini yürütür. Algıladığı hatalar temelinde gelişen öğrenme süreci sonucunda da daha sonra yapılacak benzer bir hareketin hatasız yapılmasını sağlar.[18] Bu işlevin gereği olarak spinoserebellar yollar ile taşınan farklı duysal verilerin yanı sıra korteks ve subkortikal yapılardan da bilgi alır. Medulla spinalisten doğrudan duysal bilgi alsa da hareketin kontrolü üzerindeki etkisi kortikal ve subkortikal yapılara gönderdiği sinyaller aracılığı ile dolaylıdır. Serebellumun filojenetik bakımdan en ilkel bölümü olan vestibüloserebellum vestibüler çekirdeklerden ve görme ile ilgili yapılardan veri alır. Vestibüloserebellumdan kaynaklanan aksonlar kesintiye uğramadan medial ve lateral vestibülospinal yolların kaynağını aldığı vestibüler çekirdeklerde sonlanır.[2] Vestibüloserebellum vestibüler ve vizüel verilerden yararlanarak göz hareketleri, postür, denge ve yürüyüşün kontrolünden sorumlu vestibülospinal ve retikülospinal çekirdeklerin aktivitesini kontrol ederek dengenin sağlanmasına önemli ölçüde katkıda bulunur ve lezyonu durumunda ataksi ortaya çıkar. Serebellumun vermis bölümü vestibüler ve vizüel bilginin yanı sıra spinoserebellar yollar aracılığı ile propriyoseptif ve ayak tabanındaki basınç duyusunu algılayan reseptörlerden kaynaklanan verilerin toplandığı bir alandır. Vermisten kaynaklanan aksonlar fastigial çekirdek aracılığı ile vestibüler çekirdeği oluşturan vestibülospinal nöronlara, retiküler formasyon içindeki

retikülospinal nöronlara ve PPÇ'ye sinyal taşır. Vermis vestibuloserebellum gibi göz hareketlerinin yanı sıra beyin sapındaki vestibülospinal ve retikülospinal nöronların işlevini modüle ederek denge, postür ve yürüyüşün kontrolünde önemli rol üstlenir. [6] Serebellar korteksin vermisin dış yanındaki ara kuşağı (spinoserebellum) spinoserebellar yollar aracılığı ile propriyoseptif ve eksteroseptif duyu ile ilgili sinyallerin işlemden geçtiği ve karşı beyin hemisferinde premotor kortekse sinyal gönderen bölümdür. Bu bölümün ekstremite hareketleri sırasında bedenin ağırlık merkezinin yer değiştirmesine yanıt olarak dengenin korunması için gereken reaktif postür düzenlemelerini motor korteks aracılığıyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir.

Parkinsonizm ile karakterize bazal gangliyon hastalıklarında postüral refleks bozukluğu ile ilişkili dengesizlik ve düşmeler sıklıkla medikal tedaviye yanıt alınamayan bir problemdir. Bazal gangliyonların serebellum gibi medulla spinalis ile doğrudan bağlantısı yoktur. Denge, postür ve hareket üzerindeki etkileri talamus aracılığı ile korteks ve kas tonusu ile yürüyüşün düzenlenmesiyle ilişkili PPÇ üzerinden olur. Bazal gangliyonlar ve bağlantılı oldukları yapıların oluşturduğu devreler hareketin seçilmesi, gerektiğinde baskılanması, genliğinin ayarlanması ve otomatik hareketlerin gerçekleşmesinde sorumluluk üstlenir. Bazal gangliyonlarda işlemden geçen verilerin bu çekirdek grubundan çıktığı yapılar olan globus pallidusun internal segmenti (GPi) ile substantia nigranın pars retikülata (SNr) kısmından çıkan sinyaller istirahat halinde gamma-amino-bütirik asit (GABA) aracılığı ile ulaştıkları yapıların aktivitesini baskılar. Bu baskılayıcı etkinin sürekli ve aşırı olması durumunda denge ve yürüyüş ile ilişkili olan PPÇ'nin aktivitesinin azaldığı ve bedenin ağırlık merkezinin yer değiştirdiği durumlara uyum sağlayıcı postür düzeltici reflekslerin zamanında aktive edilememesine bağlı olarak sık düşmelerin ortaya çıktığı düşünülmektedir.[1]

Denge Muayenesi

Üst ekstremitelerde ataksi muayenesi için **parmak-burun testinden** yararlanılır. Hasta oturur durumdayken işaret parmağının ucunu olabildiğince hızlı olarak önce muayene edenin parmak ucuna, sonra kendi burun ucuna değdirmesi istenir. Muayeneyi yapan kimsenin parmağı hastanın kolunu tümüyle ekstansiyona getirmesini gerektirecek kadar uzakta olmalıdır. ***Dismetri*** varlığında hastanın parmağı hedefe doğru düz bir çizgi üzerinde değil de düzensiz zig zaglar çizerek ilerler ve hedefi ıskalayarak ötesine geçer. Bu test hastanın gözleri kapalıyken de tekrar edilir ve proprioseptif duyu da değerlendirilmiş olur. Aynı test sırasında görülebilen bir başka bulgu da hastanın parmağı hedefe yaklaştıkça genliği artan tremorun belirmesidir ***(intansiyonel tremor). Parmak takip testi*** ile beklenmedik yönlere doğru hızlı kol hareketleri sırasında hedefe ulaşma becerisi değerlendirilir. Bunun için önce muayene eden ve hasta yüz yüze otururken hastaya test hakkında bilgi verilir. Muayene eden hastanın kol uzunluğunun yarısı mesafesinde parmağını sabit tutar ve hastadan işaret parmağı ile kendisinin işaret parmağının ucuna dokunmasını ister. Daha sonra elini herhangi bir yöne hızla hareket ettirip durur ve hastanın mümkün olduğunca hassas olarak parmağının ucuna dokunmasını ister. 5 santimi aşan hedefi ıskalama patolojik olarak kabul edilir. ***Geri tepme fenomeni (rebound)*** olarak isimlendirilen ve serebellar lezyonlarda görülen bir bulguyu test etmek için muayene eden kendi elini hastanın göğsü hizasında ve önünde tutar ve hastadan elini kavramadan göğsüne doğru çekmesini ister. Muayene eden elini beklenmedik olarak çektiğinde hasta elini kendi göğsüne çarpar ise test pozitif olarak yorumlanır. Testin pozitif olma olasılığı yüksek olduğu hastalarda muayene edenin diğer elini hastanın elinin çarpacağı yerde tutması ve kendisine vurmasını önlemesi gerekebilir. Koordinasyonun değerlendirme imkânı tanıyan bir test olan **hızlı alternan hareketlerin muayenesi** için hastadan avucunu veya ayak tabanını sert bir yüzeye ardı sıra çarpması veya ampul çevirir gibi eliyle pronasyon-supinasyon hareketi yapması istenir. Daha zor, ancak birden çok eklem çevresinde hareket gerektirdiği için daha duyarlı bir muayene ise hastadan art arda avucunu ve elinin sırtını olabildiğince hızlı ve düzenli biçimde dizine çarpmasını istemektir. Bu muayene sırasında hareketin ritminin düzensiz, hızının, genliğinin ve çarptığı yere uygulanan kuvvetin değişken olması **disdiadokokinezi** olduğunu düşündürür.

Yatar durumda alt ekstremitelerin muayenesi için parmak-parmak ve diz-topuk testlerinden yararlanılır. Bunun için önce sırt üstü yatan hastanın kas gücünün yeterli olup olmadığı kontrol edilir. Kas gücü yeterli ise bacağını yukarı kaldırıp ayak başparmağı ile muayene edenin parmağına dokunması istenir. Diz-topuk testi için ise bacak yukarı kaldırılmış iken topuğunu karşı dizine değdirmesi ve tibia ön kenarı boyunca ayak bileğine kadar kaydırması istenir. Hedefe ulaşma sırasında ayağın izlediği yolun düz hattan sapması ve hedefi geçmesi ataksi lehine değerlendirilir ve **dismetri** olarak isimlendirilir.

Serebellumun işlev bozukluğu halinde denge bozukluğunun yanı sıra şart olmasa da hipotoni ve pandüler refleks gelişimi de görülebilir. Bu durumda patella refleksi muayene edilirken bacağın salınımı sarkaç gibi defalarca tekrar eder.

Baş döndürme (head-impulse) testi vestibülo-oküler refleksi yatak başında muayene etmek için kullanılır. Akut vertigo ve ataksiye neden olan vestibüler ve serebellar patolojilerin ayırıcı tanısında yararlı olan bir muayene yöntemidir. Test için hasta muayene masasında otururken başı yan taraflardan tutulur ve muayene edenin burnuna bakması istenir. Beklenmedik bir anda hastanın başı 10-15° kadar hızla döndürülür. Daha sonra aynı hareket baş karşı yöne döndürülerek tekrarlanır. Bu manevra öncesinde hastanın bilgilendirilmesi ve başı her yöne birkaç kez döndürülerek boyun kaslarının gevşetilmesi gerekir. Vestibülo-oküler refleksin salim olduğu kimselerde baş hareketine rağmen bakış sabit kalır. Refleks kontrolünün bozuk olduğu kimselerde gözler başın hareketi yönünde hareket eder ve düzeltici, hızlı bir hareket ile tekrar muayene edenin burnuna yönelir. Tek taraflı vestibüler yapıların işlev bozukluğu halinde baş patolojinin olduğu tarafa döndürüldüğünde anormal refleks yanıt görülür.[19] Testin negatif olması genellikle serebellumun vasküler lezyonu lehine bir ipucudur. Yürüyüş ataksisinin belirgin olması serebellum ve bağlantılarının lezyonunu düşündürmelidir. Ancak serebellar lezyonlar saf vertigo ve ataksi ile görünür hale gelebilir ve baş döndürme testi vasküler lezyonlarda da hatalı pozitif olabilir. Bu nedenle şüphe durumunda bile görüntüleme yöntemlerini kullanmak gerekir.

Duruş ve yürüyüş muayenesine başlarken hastanın doğrulmasını izlemek ve değerlendirmek gerekir. Doğrulurken hastanın ayakları arasındaki mesafe, elleriyle desteğe ihtiyaç duyup duymadığı, kaç hamlede ve ne kadar hızlı sandalyeden kalktığı, tekrar sandalyeye düşüp düşmediği değerlendirilir. Duruş ve yürüyüş

muayenesi motor ve duyu sisteminin tüm seviyeleri hakkında bilgi verir. Anormal yürüyüş biçimleri farklı lezyon seviyelerini ayırt etmede yol göstericidir. Duruş muayenesi için önce hastanın çevreden destek almadan zeminde destek yüzeyini en aza indirebildiği durum (en iyisi ayaklarının bitiştirildiği durum) belirlenir. Bu durumda gövdenin salınım hareketleri ve denge değerlendirilir. Daha sonra hastanın gözlerini kapatması istenir ve değişiklik olup olmadığı izlenir. Bu sırada muayeneyi yapanın hastanın düşebileceği ihtimaline karşı yakınında, onu tutabilecek durumda olması gerekir. Hasta gözlerini kapattığında dengesizlikte belirgin bir artış görülürse ***Romberg delilinden*** söz edilir. Bu bulgu alt ekstremitelerden kaynaklanan proprioseptif duyunun bozulduğu duysal ataksinin bir göstergesidir ve derin duyunun taşındığı kalın miyelinli liflerin, arka kök gangliyonunun ve medulla spinaliste arka kordon ile spinoserebellar yolların etkilendiği patolojik durumlarda ortaya çıkar. Romberg testi vestibüler ataksi hastalarında patolojik tarafa doğru düşme eğilimi şeklinde pozitif olabilir. Normal bireylerde de test sırasında gövdenin salınımı hafif derecede artabilir. Test sırasında hastanın gövdesinde aşırı salınım hareketi olmasına rağmen düşmemesi fonksiyonel Romberg bulgusunu düşündürür.[20] Hasta hafif veya hiç sallanmadan ayakta durabiliyorsa destek yüzeyini daraltacak diğer aşamalara geçilebilir. Önce ayaklar düz bir hat üzerinde, ayakucu diğer ayağın topuğuna değecek şekilde durması istenir. En zor yöntem ise hastadan tek ayağı üzerinde durmasını istemektir.

Postüral refleks muayenesi için önce muayene eden ile hasta yüz yüze, muayene edenin kol uzunluğundan biraz fazla olacak kadar uzakta, ayakta dururlar. Hastanın bu sırada desteksiz ve dengeli ayakta durabiliyor olması gerekir. Hasta muayene hakkında bilgilendirildikten sonra muayene eden onu omuzlarından tutar ve beklenmedik bir anda kendine doğru çekerek dengesini değerlendirir. Bir sonraki aşamada hastanın sırtı muayene edene dönük iken yapılacak çekme testi veya itme-bırakma testine geçilir.[21] Hastanın destek yüzeyi bir ayak genişliğinde olacak şekilde sınırlanır. Muayene eden hastayı omuzlarından tutar ve uyarmadan aniden kendine doğru çeker. Hastanın dengesini sağlamak için 2 adımdan fazla atması patolojik olarak değerlendirilir. İtme-bırakma testinde ise çekme testinde olduğu gibi hastanın sırtı muayene edene dönük iken skapulalarından hafifçe öne doğru itilir. Hastanın omuzları ve kalçasının ayak bileklerinin biraz gerisinde olacak şekilde geriye doğru kaykılması ve ağırlığını kısmen muayene edenin ellerine yüklemesi gerekir. Bu durumda eller aniden çekilir ve hastanın dengesini koruyup koruyamadığı, bunun için geriye doğru kaç adım attığına dikkat edilir.

Yürüyüşün değerlendirilmesi için önce hastadan alıştığı normal hızda yürümesi istenir. Aralıklı da olsa desteğe gereksinim olup olmadığı görülür. Serebellar ataksisi olan hastaların hastaların yürüyüşü yavaş ve temkinlidir. Adım uzunluğu, yönü, destek yüzeyinin genişliği değerlendirilir. Hafif ataksi varlığında destek yüzeyi genişletilmemiş olabilir, ancak bir tarafa doğru sapma ve adım uzunluklarının değişken oluşu dikkat çeker. Dönüş sırasında sendeleme özellikle önemli bir ipucudur. Orta derece atakside denge bozukluğunu telafi amacıyla destek yüzeyi genişletilmiştir ve adım uzunlukları daha da kısalır ve değişkendir. Hastalar dengeyi korumak için kollarını yana açmayı tercih edebilirler. Merdiven inip çıkma ve koşma sırasında ataksiden bahsedilmiş ise bu koşullardaki durumu da görmek gerekir. Hastanın alıştığı yürüyüşü sırasında belirgin ataksi yoksa düz çizgi üzerinde, ayaklar rotasyon hareketi yapmaksızın, adım sayar gibi yürümesi istenir (tandem yürüyüş). Duysal ataksinin olduğu hastalar yürüyüşün adım atma fazında ayak tabanlarını zeminden farklı genliklerde kaldırırlar ve tabanlarını zemine sert çarparlar. Bu hastalar yürüyüş bozukluğunu görme yetisini kullanarak telafi edebilirler.

Serebellumun işlev bozukluğunda ortaya çıkan dizartri konuşmanın ataksisi olarak kabul edilebilir. Aynı ekstremite hareketlerinde olduğu gibi hecelerin eklemlenmesinin akıcılığı bozulmuştur, ekstremite muayenesinde saptanan disdiadokokineziye benzer şekilde ses şiddetinin düzeyi değişkendir ve konuşmanın ritmi bozulur. Konuşma yavaşlamıştır, bazı hece veya kelimeler aşırı vurgulu çıkarılır.

Denge bozukluğuna neden olabilecek derin duyu bozukluklarının ayrımı için Romberg testinin yanı sıra pozisyon algısı, vibrasyon hissi, stereognozi muayeneleri yapılır. Pozisyon algısı ve stereognozi muayeneleri için önce hastanın gözleri açık iken bilgilendirilmesi gerekir.

Ataksi Hastasında Tanıya Sistematik Yaklaşım

Denge bozukluğu olan hastanın değerlendirilmesinde ilk basamak klinik tabloyu taklit edebilen kas gücü kaybı ve ortopedik nedenlerin ayırt edilmesidir. İkinci aşamada denge bozukluğu ve düşme nedeni olarak postüral refleks bozukluğu ile ataksi ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Postüral refleks bozukluğu özellikle progresif supranükleer felç gibi atipik parkinsonizm hastalıklarının erken dönemlerinde ortaya çıkabilen, postüral refleks bozukluğu ile ilişkili geriye doğru düşme eğiliminin olduğu bir denge bozukluğu çeşididir. Ataksi tanısı netleştirildikten sonra buna neden olan durumların ayırıcı tanısına geçilir. Bunun için serebellar, vestibüler, duysal ve psikojenik ataksi arasında ayırıcı tanı yapılması gerekir.

Vestibüler ataksi hastalarında serebellar atakside olduğu gibi vertigo ve nistagmus olabilir. Vertigo vasküler lezyonlara bağlı akut yerleşimli serebellar lezyonlar dışında serebellar ataksi hastalarında nadir görülür. Ancak vestibüler ataksi hastalarında sıktır. Nistagmusun yönü serebellar hastalıklarda bakış yönüne göre değişir. Genellikle tek taraflı olan vestibüler işlev bozukluğunda nistagmusun yönü bakış yönüne göre değişmez, ancak genliği lezyon yönünün aksi yöne bakış sırasında artar. Vestibüler atakside dizartri ve ekstremite ataksisi bulguları yoktur.

Duysal ataksi halinde görme duyusu ataksiyi önemli ölçüde telafi ederek gizler. Gözler kapatıldığında atakside belirgin artış olur. Göz hareketleri serebellar atakside olduğu derecede etkilenmez ve konuşma normaldir. Gözler açık iken üst ekstremitelerde ataksi görülmez. Genellikle kas germe refleksleri azalmıştır veya alınamaz ve duyu muayenesi patolojiktir.

Fonksiyonel ataksi hastalarında bilinen organik klinik tablolarla uyumsuz, dikkatin başka bir eyleme odaklanması ile azalan veya kaybolan özellikler vardır. Hastalar abartılı dengesizlik izlenimi vermelerine rağmen düşmeden ayakta durabilir veya yürüyebilirler. Yürürken yanlarında yürüyen kimse hangi taraflarında ise o tarafa doğru düşme eğilimi gösterirler. Başlangıç sıklıkla anidir ve öncesinde varoluşlarına tehdit olarak yorumladıkları bir durum söz konusudur.

Serebellar ataksi halinde önceden söz edilen dizartri, göz hareket

bozuklukları, ekstremite ataksisi bulgularının yanı sıra ataksiye eşlik eden bulgular dikkate alınarak (örneğin beyin sapında kraniyal sinir felçleri, üst motor nöron bulguları veya duyu bozukluğu) lezyon yerleşimi konusunda veri elde edilir. Parkinsonizm, tremor, miyoklonus, distoni, oftalmopleji, duysal nöropati bulguları, üst motor nöron tutulumu bulguları etyolojik tanı için değerlidir. Bazı bulgular bazı hastalıklar için özgündür (örn. telanjiektazi ataksi-telanjiektazi için, korneada Kayser-Fleischer halkası Wilson hastalığı için, splenomegali Niemann-Pick (tip C) hastalığı için, skolyoz ve pes kavus Friedreich ataksisi için, erken yaşta katarakt ve tendonlarda ksantom serebrotendinöz ksantamatozis için, ortostatik hipotansiyon ve idrar inkontinansı multipl sistem atrofi için).

Serebellar ataksinin etyolojik tanısı aşamasında belirtilerin zaman içinde gelişim özelliği (akut, subakut, kronik ve epizodik) önem kazanır. Bu konu "Ataksiler" başlığı altında ayrıntılı anlatıldığı için burada söz edilmeyecektir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. MacKinnon CD. Sensorimotor anatomy of gait, balance, and falls. *Handb Clin Neurol*. 2018;159:3-26. **[Crossref]**
2. Bronstein AM. Multisensory integration in balance control. *Handb Clin Neurol*. 2016;137:57-66. **[Crossref]**
3. Bastian AJ, Stephen GL. The Cerebellum. In: Kandel ER, Koester JD,-Mack SH, Siegelbaum SA, eds. *Principles of Neural Science*. 6th ed. Mc Graw Hill;2021. p.908-931.
4. McCall AA, Miller DM, Yates BJ. Descending Influences on Vestibulospinal and Vestibulosympathetic Reflexes. *Front Neurol*. 2017;8:112. **[Crossref]**
5. Jordan LM, Liu J, Hedlund PB, Akay T, Pearson KG. Descending command systems for the initiation of locomotion in mammals. *Brain Res Rev*. 2008;57(1):183-191. **[Crossref]**
6. Takakusaki K. Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. *J Mov Disord*. 2017;10(1):1-17. **[Crossref]**
7. Roseberry TK, Lee AM, Lalive AL, Wilbrecht L, Bonci A, Kreitzer AC. Cell-Type-Specific Control of Brainstem Locomotor Circuits by Basal Ganglia. *Cell*. 2016;164(3):526-537. **[Crossref]**
8. Drew T, Cabana T, Rossignol S. Responses of medullary reticulospinal neurones to stimulation of cutaneous limb nerves during locomotion in intact cats. *Exp Brain Res*. 1996;111(2):153-168. **[Crossref]**
9. Baker SN. The primate reticulospinal tract, hand function and functional recovery. *J Physiol*. 2011;589(Pt 23):5603-5612. **[Crossref]**
10. Davidson AG, Buford JA. Motor outputs from the primate reticular formation to shoulder muscles as revealed by stimulus-triggered averaging. *J Neurophysiol*. 2004;92(1):83-95. **[Crossref]**
11. Davidson AG, Buford JA. Bilateral actions of the reticulospinal tract on arm and shoulder muscles in the monkey: stimulus triggered averaging. *Exp Brain Res*. 2006;173(1):25-39. **[Crossref]**
12. Frigon A. The neural control of interlimb coordination during mammalian locomotion. *J Neurophysiol*. 2017;117(6):2224-2241. **[Crossref]**
13. Capelli P, Pivetta C, Soledad Esposito M, Arber S. Locomotor speed control circuits in the caudal brainstem. *Nature*. 2017;551(7680):373-377. **[Crossref]**
14. Smetana R, Juvin L, Dubuc R, Alford S. A parallel cholinergic brainstem pathway for enhancing locomotor drive. *Nat Neurosci*. 2010;13(6):731-738. **[Crossref]**
15. Lawrence DG, Kuypers HG. The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain*. 1968;91(1):1-14. **[Crossref]**
16. Schepens B, Drew T. Independent and convergent signals from the pontomedullary reticular formation contribute to the control of posture and movement during reaching in the cat. *J Neurophysiol*. 2004;92(4):2217-2238. **[Crossref]**
17. Konczak J, Corcos DM, Horak F, Poizner H, Shapiro M, Tuite P, Volkmann J, Maschke M. Proprioception and motor control in Parkinson's disease. *J Mot Behav*. 2009;41(6):543-552. **[Crossref]**
18. Houk JC, Bastianen C, Fansler D, Fishbach A, Fraser D, Reber PJ, et al. Action selection and refinement in subcortical loops through basal ganglia and cerebellum. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2007;362(1485):1573-83. **[Crossref]**
19. Seemungal BM, Bronstein AM. Pearls: dizziness. *Semin Neurol*. 2010;30(1):23-27. **[Crossref]**
20. Larner AJ. *A Dictionary of Neurological Signs*. 4th ed. Springer International Publishing Switzerland; 2016. **[Crossref]**
21. Valkovic P, Brozová H, Bötzel K, R-zicka E, Benetin J. Push-and-release test predicts Parkinson fallers and nonfallers better than the pull test: comparison in OFF and ON medication states. *Mov Disord*. 2008;23(10):1453-1457. **[Crossref]**

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 12.3
POSTÜR VE YÜRÜME

Meral KIZILTAN

DOI: 10.5152/83123

Postür ve Yürüme

Postur and Gait

BÖLÜM HAKKINDA

Yürüme ve postür kontrolü sinir sisteminin tüm seviyelerinin katılımı ve çeşitli duysal-motor süreçlerin karşılıklı etkileşimiyle ortaya çıkan karmaşık motor becerilerdir. Bu nedenle yürüme ve postür bozuklukları çok sayıda nörolojik hastalığın belirtisi olarak karşımıza çıkabilir. Bu durum yaşam kalitesinin bozulmasının yanı sıra düşme ve ona bağlı olan yaralanmaların da nedeni olabilir.

Yürüme ve denge birbirini tamamlayan işlevlerdir. Normal yürüme dik postürün ve uyaranlara uyum yeteneği olan dengenin sürdürülmesi ile mümkündür. Yürüme ve beraberinde postür bozuklukları sadece adım atma eylemi ile sınırlı değildir. Oturma, doğrulma, ayakta dik durma, yürümeyi başlatma, yürüme, yürürken dönme, durma gibi aşamalarda da bozulma olabilir.

Yürüme bozuklukları klinik fenomenolojileri veya anatomik karşılıklarına göre değişik şekillerde sınıflandırılmıştır. İyi bilinen anormal yürüme biçimlerini tanıma becerisi ancak deneyim arttıkça kazanılabilir. Yürüme analiz metotlarının muayeneye eklenmesi ile doğru bir ayırıcı tanı yapılabileceği gibi altta yatan hastalığın doğası hakkında da önemli ipuçları elde edilebilir. İncelemelerin takipler sırasında tekrarı ise hastalıkla ilgili sürecin izlenmesini mümkün kılar.

Anahtar kelimeler: Yürüme bozukluğu, postüral refleksler, yürüme analizi

ABOUT the CHAPTER

Gait and posture control are complex motor skills that result from the involvement of all levels of the nervous system and the interplay of various sensory-motor processes. Therefore, gait and posture disorders can be a symptom of many neurological diseases. In addition to impaired quality of life, this condition may also be the cause of falls and related injuries.

Gait and balance are complementary functions. Normal walking is possible by maintaining upright posture and balance, which is the ability to adapt to stimuli. Gait and associated postural disorders are not limited to the act of taking steps. There may also be impairment in stages such as sitting, sitting up, standing upright, initiating walking, walking, turning while walking, and stopping.

Gait disorders have been classified in different ways according to their clinical phenomenology or anatomical correspondence. The ability to recognize well-known abnormal gait patterns can only be acquired with increasing experience. By adding gait analysis methods to the examination, an accurate differential diagnosis can be made and important clues about the nature of the underlying disease can be obtained. Repetition of the examinations during follow-up makes it possible to monitor the disease course.

Keywords: Gait disorder, postural reflex, gait analysis

Postür, denge ve yürüme ve ilişkili bozukluklar nöroloji kitaplarında genellikle ayrı başlıklar altında aktarılır. Öğrenme kolaylığı bakımından bu yaklaşım doğru olsa da bu işlevler biyolojik sistemlerde eşgüdüm içinde çalışır, biri diğerinin ayrılmaz parçasıdır. Bu kitabın sınırları içinde de denge ayrı bir bölüm halinde ele alınmış, postür ve yürüyüş için ise paralel anlatım tercih edilmiştir.

Yürüme insan canlısının en karmaşık motor becerilerinden biridir. Yürüme işlevi lokomosyon, denge ve çevreye uyum yeteneğini gerektirir. Kontrollü yürüme kas iskelet sistemi, periferik ve merkezi sinir sistemi dahil çok sayıda sistemin koordineli çalışmasıyla mümkündür. Gündelik aktiviteler bütünü içinde yürüme sağlık ve hayat kalitesinin temel belirleyicilerindendir. Sağlıklı bireylerde fark edilmese de hemipleji, omurilik yaralan-

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Meral Kızıltan

Emekli Öğretim Üyesi; İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: erdemirm@istanbul.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Erdemir Kızıltan M. Postür ve yürüme. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 179-188. Cilt I.

ması, eklem problemleri ve çok sayıdaki nedenlerle bozulduğunda güç ve yorucu bir hal alır. Harcanması gereken mekanik enerji sağlıklı yürümeye göre artar. Yürüme bozukluklarının bazıları spesifik paternleri ile kolaylıkla ayrılabilir. Bazılarında yürüme bozuklukları hastanın temel şikayetinden önce, bazen de hayli geç ortaya çıkabilir. Örneğin yürürken kol salınımının azalmış olması Parkinson hastalığının, yürümenin aşırı yavaşlaması zemindeki bir beyin damar patolojisinin veya geniş tabanlı yürüme bir herediter ataksinin erken belirtisi olabilir. Yürüme sorunları hemen her durumda ilave maluliyet nedeni olabilir; eklenen düşmeler ve yaralanmaların sonucu hayatı tehdit edebilir. Düşme motor ve postür kontrolünün aksaması, kas gücü azalması gibi çok sayıda faktörle ilişkilidir. Yaşlılarda bilişsel işlevler ve özellikle yürütücü işlev bozukluğu görünür hale gelmeden de düşmeler kolaylaşmaktadır.[1] Düşme korkusunun gelişmesiyle bireyin hareketsiz kalması ise özellikle yaşlılarda kardiovasküler, metabolizma, gastrointestinal veya iskelet sistemlerinde ilave sorunlara yol açabilir, var olan hastalıkları karmaşıklaşır ve hareket kısıtlılığı kaçınılmaz şekilde depresyonu beraberinde getirir. Yürüme ile ilgili anormallikler 60 yaş üzeri bireylerin yaklaşık üçte birinde bulunabilmektedir. Yaşlılarda hayat kalitesi ve bilişsel işlev bozukluğunun izlenmesinde de bir göstergedir. Nöroloji servislerinde yatan ve yatağa bağımlı olmayan hastaların yarıdan fazlasında yürüme ile ilişkili sorunların olduğu bildirilmiştir.[2] Bu bölümün içeriği erişkin nörolojisi ile ilgilidir.[3] Bununla beraber yürüme, postür ve denge motor gelişimin kilometre taşlarından olup beraberindeki problemlerle çocukluk çağının kas ve nöro gelişimsel hastalıklarında da karşılaşıldığı hatırlanmalıdır. Sonuç olarak nörolojik hastalıkların tanı ve yönetiminde yürüme, postür ve denge bozukluklarının tanınmasının yeri önemlidir ve bu işlevlerin muayenesi nörolojik muayenenin de ayrılmaz parçasıdır.

Herhangi bir patolojik süreçte yürüme, postür ve denge ile ilgili değişiklikler ve bunların değerlendirilmesine geçmeden önce öğrencilerin kendileri ile ilgili deneyimleri hatırlamasında yarar vardır. Örneğin, normal koşullarda, uygun bir ayakkabı veya çıplak ayakla düz bir zeminde nasıl yürürsünüz? Ayakkabınız ayağınızı sıkıyorsa yürümeniz nasıl etkilenir? Karda, buzlu zeminde, engebeli arazide nasıl yürürsünüz? Korkuluğu olmayan dar bir köprüden geçtiniz mi? Çıplak ayakla ıslak zeminde veya yazın sıcak bir kumsal ya da çakılların üzerinde nasıl yürürsünüz? Hareket halindeki bir araç içindeki yürüyüşünüzün farkı nedir? Yürüdüğünüz sokaktaki çocuklardan birinin topu üzerinize doğru geliyorsa nasıl bir reaksiyon verirsiniz? Bir elinizde ağır bir çantayı taşımakta iken arka cebinizdeki telefonunuz çaldığında ve telefonu açıp konuşmaya başladığınızda yürümeniz değişir mi? Karanlıkta tanıdığınız ve tanımadığınız ortamda nasıl yürürsünüz? Gibi çok sayıda olasılığı gözünüzün önüne getirmeniz yürüme stratejileri ve esnekliği hakkında fikir verebilir.

Yürüme Nedir?

Bu basit sorunun yanıtı ve geri plandaki mekanizması hayli karmaşıktır. En sık kullanılan tanımlardan biri "bir yerden bir yere giderken ayaklardan en az birinin yere temas edecek şekilde destek ve ilerleme amacıyla kullanılmasıdır" cümlesidir. Ayaklardan birinin yere teması önemlidir ve koşma ile yürümenin farkını ifade eder. İki ayak üzerinde yürüme, böylece ellerin bağımsız olarak kullanılması insan canlısının en önemli evrimsel farkı olarak görülür.

Normal yürümenin temel bileşenleri **equilibrium** ve **lokomosyondur.** Yürüme ve dengenin birbirinin ayrılmaz parçası olduğunu söylemek yanlış olmaz. **"Equilibrium"** dik postür ve çevreden gelen uyarılara uyum yeteneği olan dengenin sürdürülmesidir. **"Lokomosyon"** ise ritmik adım atmayı başlatma ve sürdürme yetisidir. Basite indirgersek yürüme bacak ve kalçanın birbirini izleyen, tekrarlayıcı hareketidir. Çok sayıda kasın birbirini izleyen katılımı ve bu kaslar arasındaki koordinasyon önemlidir. Aynı anda kalça ve gövdenin stabilizasyonu da düzenlenmelidir. Bu aksiyal kas tonusunun sürdürülmesi ile mümkündür. Diğer yandan yanlara kuvvet aktarımı adım atma ve salınım fazları için gereklidir. Yürüme sırasında her ne kadar vücudun alt bölümü aktif görünse de üst beden, kollar ve ense kaslarının dahil olduğu vücudun üst kısmının katkısı ihmal edilemez. Vücudun bu bölümlerinin dik postürü sürdürecek şekilde belli bir düzlemde ilerlemesi ve alt ekstremiteler üzerinde dengelenmesi ve elbette baş ve gözlerin koordinasyonu gerekir. Kollar normal yürüme sırasında belli bir salınım hareketi yapar. Normal koşullarda yürüme dengesi yürüyüşün başlangıcı, ileri veya geriye ilerleme ve hedefe ulaşıldığında durma sırasında uyum içindedir. Ayrıca yürürken dönme, engel aşma, yokuş veya merdiven inme/çıkmada ve normal bireyde yürürken bir başkasıyla veya telefonla konuşma, cebinden bir şey çıkarma gibi yürüme dışı eylemler sırasında da denge korunur. Yürüme sırasında dik postürün korunmasının öneminden söz ettik peki postür nedir?

Postür Nedir?

Tanımlardan biri "bedenin yerçekimine, dinamik çevreye veya beden parçalarının birinin diğerine karşı pozisyonunu ayarlama yetisi veya nispi durumudur" şeklindedir. Bu karmaşık tanımı daha pratik olarak ifade edersek "vücut postürü beden ile ekstremite hareketlerinin entegrasyonu, tüm ekstremitelerin birbiri ile sinerjisi, beraberinde baş ve gövdenin oryantasyonu ile dik postürün sürdürülmesi mekanizmasıdır" diyebiliriz. Postüral mekanizmalar tekdüze değildir, çeşitli durumlara özgü postüral mekanizmalar bulunmaktadır. Bu bölümün içeriği somatik motor sisteme dair olanlarla ilgilidir. Tehdit karşısında sırtını dikleştirmiş bir kediyi örnek verecek olursak korku ile ilişkili bu savunma davranışı emosyonel motor sisteme ait bir postüral reaksiyondur.[4]

Postür kontrolü amaca yönelik hareketlerin gerçekleştirilmesinin ayrılmaz parçadır. En önemli işlevi bir hareketin başlatılması ve sürdürülmesi sırasında denge durumunun güçlendirilmesidir. Beden postürü aynı zamanda düzgün bir hareket için referans alanı oluşturur.

Postüral kontrol tıpkı yürümede olduğu gibi sadece bir sistemin işlevi veya dik durma ya da denge ile ilgili reflekslerin bütününden ibaret değildir. Çeşitli duysal motor süreçlerin etkileşimiyle ortaya çıkan karmaşık bir motor beceridir. Postür kontrolünün iki temel amacı vardır; **postural oryantasyon** ve **postural denge.** Postüral oryantasyon vücut hizalaması ve tonusunun yerçekimi, dayanma yüzeyi, görsel çevre ve iç referanslara göre aktif kontrolüdür. Uzamsal oryantasyon bir araya gelen somatosensoriyel, görsel ve vestibüler enformasyonun yorumuna dayanır. Postural denge ise gerek bireyin kendi başlattığı gerekse dıştan gelen postüral stabiliteyi bozabilecek durumlar karşısında vücut ağırlık merkezini dengede tutacak duysal-motor stratejilerin koordinasyonu ile ilgilidir. Postüral stabilite ve oryantasyon duysal bilgiler ve onlarla gelen bilginin tekrar değerlendirilmesi, istemli, beklentiye bağlı

ve refleks hareketler, yerçekimi, yüzeyin durumu, görsel çevre gibi uzamsal farkındalık, yürüme gibi dinamik koşullar, kuvvet ve biyomekanik faktörler ile dikkat ve öğrenme gibi bilişsel işlevlerle birlikte sağlanır. Aksamaları halinde bazıları telafi edilse de problemler ortaya çıkabilir.[5]

Postüral stratejiler değişik durumlara ve çevreye uygun şekilde adapte edilir. Öne, arkaya doğru veya diyagonal olarak çeşitli yönlerden gelen denge durumunu bozacak kuvvetler karşısında kararlılığı sürdürülür. Bir bakıma postüral denge vücut üzerinde etkili olan tüm kuvvetlerin uyum halinde olması anlamına gelir. Buna göre gerek vücut herhangi bir pozisyonda istirahatte iken **(statik denge)**, gerekse başlayan bir hareketin sürdürülmesi sırasında **(dinamik denge)** denge hali sürdürülebilir. Statik durumda denge ağırlık merkezinin dayanma yüzeyi içinde kalmasıyla idame ettirilir. Ayakta dik duran kişide dayanma yüzeyi ayakların pozisyonu ve ayaklar arasındaki alanın genişliği ile belirlenir. Otururken ise dayanma yüzeyi kalçalardır. Dıştan veya içten gelen devinimler karşısında ileriye ve geriye doğru uygun yanıtlar vererek dengenin korunabildiğinden söz etmiştik, örneğin kolların hareketi, uzanma, yakalama veya sayısız hareket sırasında denge korunur, uygun postüral düzenlemeler yapılır. İnsanda denge görsel, vestibüler, derin duyu sistemlerinin etkileşimiyle koordineli olarak bacak kaslarının sabitleyici kasılmasıyla sağlanır. Bu süreç sağlam bir duysal-motor eşgüdüme ihtiyaç duyar; yani çok sayıda fizyolojik mekanizmanın karmaşık etkileşimi ile gerçekleşir. O halde tekrarlayalım, yürüme, postür kontrolü ve denge sinir sisteminin bütününün işlevleridir. Efektör organ olarak farklı vücut kasları denge durumunu bozan kuvvetin yönü ve özelliğine göre postür düzenlemelerini yapar. Aksiyal ve proksimal kaslar ense, omuz, gövde, sırt, kalça-uyluk kasları dik postür kontrolünde temel rol oynar. Gövde postüral sabitleme ve oryantasyon kontrolünde anahtar vücut segmentidir. Dış göz kaslarının premotor nöronları da özellikle aksiyal ve boyun kaslarının premotor nöron sistemleri ile bağlantılı ve uyum içinde çalışır. Böylece baş, gövde ve gözlerin pozisyonuna görme alanından gelen enformasyon katkı sağlar. Postür bozukluğunun ilk bakışta seçilebilecek örnekleri arasında kas hastalarının aşırı lordozu, Parkinson hastalığı olan bireylerin öne eğik postürü veya gövdenin bir yana büküldüğü Pisa sendromu sayılabilir.[6]

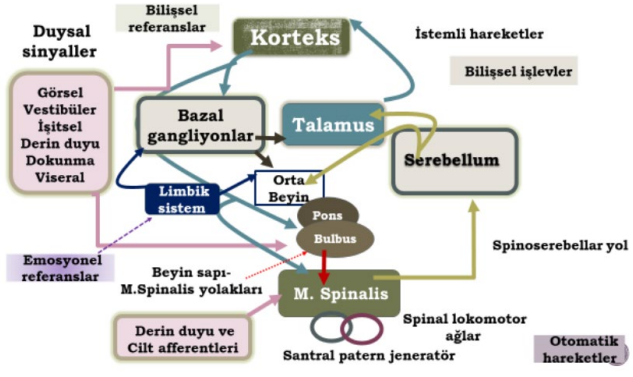
Postür ve Lokomosyon fizyolojisi ve ilişkili anatomik yapılar:

Normal yürüme birbiri ile etkileşim halinde olan sistemlerin uyum içinde çalışması ile mümkündür. Şekil 1'de postür ve yürümenin organizasyonundan sorumlu olan yapılar gösterilmektedir. Sinir sistemi burada hem motor çıktılar hem de duysal girdilerin düzenleyicisidir. Kemik, eklem ve ligamentler yürümenin biyo-mekaniğinde yer alan temel organlardır. Kardiovasküler sistem ve solunum sistemleri de yürüyüşe destek vermektedir. Gerek lokomosyon, gerekse equilibrium vestibüler, proprioseptif ve görsel sistemden gelen duysal girdilere ve motor ve refleks sistemlerin doğru şekilde işlev görmesini gerektirir. Bu şekilde bir yandan bedenin stabilitesi, diğer yandan da çevreye uyum sağlanır. Uyum gösterilmesi gereken çevreye zeminin ve yürümenin gerçekleştiği ortamın özellikleri, diğer canlı, cansız, hareket eden veya etmeyen her türlü faktör dahildir.

Duysal girdiler başlıca vestibüler sistem, görme ve periferik sinirlerden gelmektedir. Somatik periferik sinirlerden gelen enformasyonlar arasında derin duyu önemlidir, ama ayak tabanını ilgilendiren duyu bozuklukları da normal yürümeyi bozar. Kaslar ve motor periferik sinirler tıpkı diğer hareketlerde olduğu gibi yürümenin efferent elemanlarını oluşturur. Omurilik, beyin sapı, serebellum, bazal gangliyonlar ve motor korteks gibi yapılar ve bunlar arasındaki bağlantılar bir bütün olarak yürüme fonksiyonunun temel bileşenleridir.

Yürümenin suprasegmenter kontrolü ve bilişsel işlevlerle bağlantısı önemlidir. Hedefe yönelik **navigasyon** ile engellerden ve dengeyi bozabilecek etkenlerden kaçınma gibi ortam koşullarının yönetilmesi sağlıklı bir yürümenin kontrol ve sürdürülmesinde bilişsel işlevlerin de gerekliliğini göstermektedir. Suprasegmental merkezlerin temel işlevi çeşitli duysal kaynaklardan gelen afferent enformasyonun entegre edilmesi böylece minimum enerji harcayarak ve dinamik dengeyi garantileyerek uygun yürüme stratejisi sağlamaktır. Premotor korteks ve suplemanter motor alanlardan gelen kortikal lokomotor çıktı bazal gangliyonlar üzerinden beyin sapı motor merkezlere aktarılır. Orta beyin aynı zamanda serebellar korteksten gelen çoklu duysal girdileri de alır. Buradaki **mezensefalik lokomotor bölge (MLR)** ve onun pontomedüller retiküler formasyona projeksiyonları yürümenin kontrolünde önemli yapılardır. MLR ve monoaminerjik beyin sapı nöronlarından çıkan sinyaller retikülospinal yol üzerinden M. spinalisteki yürümenin **patern jeneratörüne** ulaşır. Yürümenin ritmik bir hareket olduğundan söz etmiştik, bütün ritmik hareketlerde olduğu gibi yürümenin de bir patern jeneratörü olduğu kabul edilmektedir. Burada lokomosyonun gerçekleşmesi için lazım olan koordineli alt ekstremite kaslarının hareketleri düzenlenir.[3,7,8]

Şekil 1. Postür ve yürümenin organizasyonundan sorumlu olan yapılar.[a]



[a]Takakusaki K. Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. J Mov Disord. 2017;10(1):1-17 kaynağından alınmıştır.[8]

Yürüme Bozukluklarını Sınıflaması

Klinik tıpta belli bir fenomenin sınıflaması değişik açılardan bakılarak yapılabilir; bu bakış açısı etyoloji, semptomların özelliği, anatomik veya fizyolojik karşılık penceresinden olabileceği gibi konunun özelinde biyomekanik göstergeler açısından da olabilir. Yürüyüş ve postür bozuklukları için de aynı şey söz konusudur. Bu bölümün sınırları içinde günümüzde en sık kullanılan ve sinir sistemi seviyelerini temel alan sınıflamaya yer verilecektir. Buna göre

kas güçsüzlüğü ve/veya duysal bozukluklara bağlı olanlar **alt düzey yürüme bozukluklarıdır.** Duysal girdilerle ilgili olarak vestibüler, derin duyu ve diğer somatik duyular ve görme sistemlerindeki bozukluklara bağlı yürüme bozuklukları, motor sistem tutulumu olarak kas ve periferik sinir ya da ön boynuz hücreleri kökenli distal, proksimal veya ikisinin birlikte tutulduğu kas güçsüzlüklerinin yol açtığı yürüme bozuklukları alt düzey yürüme bozukluklarına örnektir. Ayrıca spinal lokomotor ve beyin sapı postüral sinerjilerle ilgili bozukluklar da bu grupta yer alır. **Orta düzey yürüme bozuklukların** tipik bir örneği kortikospinal yol tutulumu sonucu gelişen spastisitedeki yürüme olabilir. Bazal gangliyon ve serebellum lezyonlarının yol açtığı olaylar bu seviyenin motor tarafı için birer örnektir. Merkezi vestibüler lezyonlar ve parietal korteks lezyonları duysal entegrasyonun bozulmasına yol açan duysal kökenli orta düzey yürüme ve denge bozukluklarındandır. **Üst düzey yürüme bozukluğu** olarak tanımlanan grupta ise frontal lob lezyonuna bağlı olarak yürüme denge ile ilgili sinerjilerin koordinasyonunun bozulması, yürüme donmaları, değişen durumlara uyum yeteneğinin etkilenmesine bağlı düşmeler bu türde sık rastlanan semptomlardır.[9-10] Bazı hastalarda yürüme bozukluğu orta düzey olarak başlayıp, üst düzey bozukluğa evrilebilir. Parkinson hastalığı başlangıçta levodopaya yanıtlı yavaş yürüme şeklinde iken zamanla denge bozukluğu ve yürüme donmalarının ortaya çıkması buna örnektir. Üst düzey yürüme bozukluklarının kendi içinde sınıflama önerilerinden biri tıpkı bilişsel işlevler veya lisan ile ilgili bozukluklarda olduğu gibi anterior ve posterior olarak ayrılmaları yönündedir. Frontal veya anterior olanda küçük adımlı, donmanın ve denge kusurunun ön planda olduğu yürüme bozukluğu vardır. Kortikal, bazal gangliyon döngüsünün işlev bozukluğuna atfedilir. Posterior olan tip daha seyrek üst düzey yürüme bozukluğudur. Uzaysal alan algısı ve dik eksen algı bozukluğu şeklindedir. Talamik ve parietal inmeler sonrası görülen Pusher sendromu olarak bilinen örnekte hasta lezyon tarafına doğru eğik durur. Son derece nadir bir tablodur.

Postür Kontrolü ve Yürümenin Klinik Muayenesi

Nörolojik muayenenin büyük bölümü çoğunlukla statik durumda yapılır. Kas gücü, duyu, refleksler ve diğer işlevler ayrı ayrı gözden geçirilir. Kimi durumda bu muayenelerde kayda değer bir anormallik bulunmayabilir. Bu nedenle hastanın şikâyeti doğrultusunda aksayan işlevin hekim tarafından bizzat görülmesi değerlidir; yutma zorluğu olan hastanın yarım bardak su içmesi, yazı yazma problemi olan bireyin birkaç satır yazarken izlenmesi gibi. Yürüme işlevi ise dinamik olarak sinir sisteminin bütünü hakkında fikir verir, aşağıda belirtildiği şekilde aşama, aşama incelenmelidir. Bu arada, bu bölümde ağırlıklı olarak nörolojik yürüme bozukluklarına değinilmektedir; yani sık görülen ortopedik problemlerle veya diğer sistemlerle ilgili olan yürüme sorunları konumuz dışındadır. Böyle olsa da hastayı bir bütün olarak ele almak bakımından alt ekstremiteler, ağırlıklı olarak kalça ve diz eklemleri başta olmak üzere eklem açıklıkları, eklem hareketiyle ağrı varlığı gibi semptomların olup olmadığının hızlıca gözden geçirilmesinin de gerekli olduğunu en başta hatırlatalım. Bu yolla nöroloji dışı yürüme bozuklukları dışlanmış veya birliktelik varsa tespit edilmiş olur ki ilave maluliyetler konusunda önlem alınabilir.

Yürümeye geçmeden önce: "Muayene hasta kapıdan girdiği anda başlar" cümlesinin temel dayanaklarından biri yürüyüştür. Bu sırada eğer varsa, yürüyüşle ilgili problemler dikkati çekebilir, sonraki muayene için uyarıcı olur. Ama elbette önce hastanın oturup rahat bir şekilde şikâyet ve öyküsünü anlatması lazımdır. Anamnezde hasta herhangi bir kas güçsüzlüğü tanımlıyor mu? Dengesi nasıl? En çok hangi işlev sırasında zorlanıyor? Düşme öyküsü var mı? Kırık veya benzeri maluliyet yaratacak sonuçlar doğurmuş mu? Düşmenin şekli gibi sorular yöneltilir. Sinir sistemi tutulumunu düşündürecek herhangi bir semptom varsa kaydedilir. Diğer öz geçmiş bilgileri eklenir. Ailenin diğer bireylerinde benzer belirti veya bilinen bir sinir sistemi hastalığı var mı? sorgulanır.

Klasik statik muayenede motor, duyu ve refleks incelemeler sırasıyla yapılır. Kasların durumunun tespiti önemlidir. Hasta muayene masasında iken kas güçleri dikkatle incelenmeli, dosyaya kaydedilmelidir. Özellikle alt taraf distal ve proksimal kaslarındaki güçsüzlük özgün yürüme paternleri ile kendini gösterir. Söz konusu kas güçsüzlüğünün tek veya çift yanlı oluşu da yine yürüyüşü etkiler. Diğer yandan daha çok tarafların incelemesine yoğunlaşan klinisyen aksiyal ve gövde kaslarını gözden kaçırabilir. Bu kas grupları ise postür kontrolünün önemli yapılarıdır, gözden geçirilmesi gerekir. Kaslarla ilgili dikkat edilecek bir diğer durum spastisite veya diğer nedenlerle ortaya çıkan kas sertliğidir. Diskinezilerden miyoklonuslara değin her türlü istemsiz hareket ister alt ekstremite isterse bedenin diğer bir bölümünde olsun yürümeyi etkileyebilir. Servikal distoni veya blefarospazm gibi bir nedenle gelmiş hastalar dahil yürümeleri bakımından gözden geçirilmelidir.

Yürüme muayenesine geçmeden önce de yapılacaklar vardır, zira yürüme, postür ve denge muayenesi yürüme eylemi ile sınırlı değildir. **Oturma, oturduğu yerden kalkma, ayakta dik durma, yürümeyi başlatma, yürüme, yürürken dönme, durma** gibi aşamalar incelenmelidir.

Anamnez sırasında veya sonrasında **oturan** hastada nelere dikkat ederiz? Örneğin hasta otururken rahat mıdır? Oturduğu koltuktan kalkışı, yürümeksizin ayakta duruşu nasıldır? Hasta bir yana eğikse, bu vertebra ile ilişkili bir deformiteyi yansıtabilir, ama bir gövde distonisi veya bazı nörodejeneratif hastalıklarla ilgili de olabilir. Sırtın geriye kaykılması opistotonus, atipik parkinsonizm veya distoni tablolarında görülebilir. Başın öne düşmesi ALS, miyastenia gravis, polimiyozit gibi kas güçsüzlüklerini, antekollis şeklinde kasılması servikal distoni ya da multipl sistem atrofi (MSA) gibi hastalıkları, başın geriye çekilmesi servikal distoni veya progresif supranükleer paraliziyi (PSP) düşündürebilir. Baş ve sırttaki pozisyon bozuklukları dopamin reseptör antagonisti ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkabilir.

Koltuktan kalkarken kollardan destek alma, hatta Gowers bulgusuna benzer tırmanma davranışı alt ektremitelerin proksimal kas güçsüzlüğünü, bu sırada ayakların birbirinden fazla ayrılması bir denge problemini, kalkış sırasındaki beceriksizlik üst düzey yürüme bozukluğunu düşündürebilir.

Ayakta dik dururken dayanma yüzeyi Parkinson hastalığı ve spastik paraparezili hastalarda dar, çeşitli ataksi ve korelerde geniş olabilir. Ayağa kalkınca başlayan ve giderek artan bacaklarda tremor ortostatik tremor veya miyoklonusu akla getirir; bu hastaların dengeleri giderek bozulur ve yürüme veya yeniden oturma gereksinimi duyarlar. Fonksiyonel yürüme bozukluğu olan bireylerde benzer özelliktedir, ancak karakteristik semptomları ile ayrılabilirler. Ayağa kalkan hastada vertebra deformitesi varsa belirginleşir, bu kişilerde gövde çeşitli yönlere bükülebilir. Eğer ayakta iken gövde

bükülmesi olan hasta yatınca bu durum düzeliyorsa **kampokormia** denilen durum omurga deformitesinden ayrılabilir. Ancak motor nöron hastalığı, miyastenia gravis, miyopatiler de paraspinal kas güçsüzlüğü nedeniyle benzer bir semptom verebilir. Ayağa kalkan hastada bazı postüral refleks ve yanıtlar incelenir. Hasta ayakta hareketsiz dururken vücut ağırlık merkezi çevresinde sınırlı horizontal (antero-posterior ve medio-lateral) **postür salınımı** denilen hareketler yapar. Klinikte Romberg testi ile incelenir. **Dengelilik sınırı** ise bireyin herhangi bir destek almaksızın ağırlık merkezi dayanma yüzeyinin içinde kalacak şekilde bir yöne uzanabilme sınırıdır. İncelerken bireyin ayaklarını hareket ettirmeden herhangi bir yöne (öne, arkaya veya yanlara) doğru kollarını olabildiğince uzatması istenir, kolun eriştiği uç nokta bir duvara işaretlenir ve ölçülür. Parkinson hastalarında öne doğru olan azalmışken geriye dengelilik sınırı yaş grubu ile uyumlu bulunmuştur.

Postural Yanıtlar

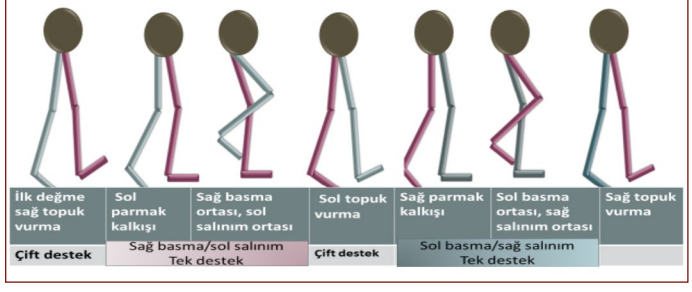
Denge durumunun bozulmasını en aza indirmek üzere merkezi sinir sistemi bazı ayarlayıcı mekanizmalar kullanır. Bunlardan biri otomatik postural yanıtlar **(OPR-automatically postural responses)** olup vücut dengesini bozabilecek ani bir dış uyarana karşı tetiklenen kas yanıtıdır. Ayakta duran kişi öne veya arkaya doğru itildiğinde sırt ve ayak bileği çevresi kaslar kasılarak bedeni sabitleştirebilir, bazen düşmeyi önlemek üzere bir adım atılabilir. Klinikte hastayı omuzlarından hafifçe iterek muayene edilebilir. Bu sırada hekim özellikle yaşlı veya dengesi bozuk hastalarda dikkatli olmalı, istenmeyen bir düşmeye meydan vermemelidir. Bir diğer postüral yanıt beklentiye bağlı ayar mekanizmasıdır **(APA-anticipatory postural adjustment).** Vücut dengesini bozacak yaklaşan durum karşısında gövde ve bacak kaslarının aktive edilmesi böyle bir düzenlemenin örneğidir. Örneğin, ayakta duran kişi ani olarak kol kaldırma veya itme hareketi yapması gerektiğinde bacak kasları kollara göre daha önce kasılır. Oysa kişi aynı hareketi otururken yaptığında bacaklardaki bu sabitleyici kasılma olmamaktadır. APA adım atmaya başlama, tek ayak üzerinde durma veya oturup kalkma gibi postüral geçişler sırasında aktif olan bir mekanizmadır; lokomotor kontrolden bağımsızdır. Normal şartlarda daha sık işleyen mekanizma ise kompansatuvar postüral düzenlemeler şeklindedir ve sürekli gelen duysal feedback sinyallerle başlatılır, sürekli gelişen denge bozucu kuvvetlere karşı ağırlık merkezinin durumu restore edilir.[11]

Bireyin **yürümeyi başlatmasının** izlenmesi de önemlidir. Kısaca ayakta hareketsiz duruş postürü ile tek düze dengeli yürüyüş arasındaki geçiş evresi olarak tanımlanabilir. Bu işlev de somatosensoriyel, vestibüler ve görsel sistemlerden gelen enformasyonun tüm vücuda dağılmış kas gruplarının koordineli şekilde görev yapması için entegre edilmesi ve aktarılmasını gerektirir.[12] Bacağın ilk salınımının başlangıcında vücudun öne doğru ilerlemesine APA katkıda bulunur. Yürümenin başlatılması gündelik hayatta en sık kullandığımız geçiş hareketlerinden olup mekanistik bakış açısıyla moment oluşturmadır. Adım atmaya başlama yetisinin aksaması normal basınçlı hidrosefalihidrosefali (NBH), subkortiklal vasküler lezyonlar ve Parkinson hastalığında ve özellikle yürüme donması olan, bilişsel yetileri bozulmuş bireylerde daha sık görülür.[13,14]

Yürüme Muayenesi

Klinik muayenenin birçok alanında olduğu gibi yürüme muayenesi için de iki temel yol vardır. Bunlardan ilki patern tanımadır. Belli hastalıkların neden olduğu yürüme bozukluğu deneyim arttıkça tanınır hale gelir, hastalık temellidir ve çoğu kez statik nörolojik muayene verilerinden yola çıkar. Birçok yayında hala yer verilen bu tipik paternleri biz de aşağıda özetlemekteyiz. Bir kas hastasının paytak (ördek gibi) yürüyüşü veya parkinsoniyen yürüme bozukluğunun ilk görüşte tanınması bu çeşit patern tanımaya örnektir. Diğeri ise analizdir. Hangi işlev olursa olsun onun ölçülebilir özellikleri belirlenir, sayısallaştırılır. Bu analiz poliklinik koşullarında yürüme ve denge ile ilgili parametrelerin sırayla gözden geçirilip, muayene formuna kaydedilmesi şeklinde olabilir. Bu iki yöntemi bir bakıma daha basit ve pratik olarak birleştirmek de semptom tanıyarak mümkün olabilir. Hastanın oturduğu yerden kalkmasından başlayarak yürüyüşe eşlik eden, assosiye kol hareketine kadar semptomatik olarak her bir elemanın gözden geçirilip, bozuklukların tespitiyle gerçekleştirilir (Tablo 1). Mümkünse, ki günümüzde oldukça kolaydır, video kaydı alınabilir. Ardından video kayıtları üzerinden çeşitli parametrelerin sayısallaştırılması da mümkün olabilir. Bu şekilde alınan kayıtlar sonraki takiplerde tekrarlanarak hastalığın ilerlemesi veya tedaviye yanıt daha iyi değerlendirilebilir. Yürüme ve dengenin kantitatif değerlendirilmesini sağlayan hayli gelişkin analiz cihazları da vardır, ancak rutin muayene sırasında başvurulması kolay değildir. Daha çok cerrahi girişim gerektiren işlemler öncesi/sonrası veya araştırmaya dönük olarak kullanılır. Teknik açıdan yürüme muayenesi sırasında çok bol ve uzun giysiler hareketin özelliklerini perdeleyeceği için tercih edilmez. Kollar eğer baston veya benzer bir araç kullanılmıyorsa serbest olmalıdır. Yukarıda vurgulandığı üzere yürüme muayenesi hastanın oturduğu yerden kalkmasıyla başlar, ayakta dik durma ve sonrasında yürüyüş ile devam eder. Yürüme muayenesi mümkünse yeterli uzunluk ve genişlikteki bir koridorda yapılmalı, hasta yürüme sırasında ön, arka ve yanlardan incelenebilmelidir. Bu sırada hastaya durması, geri dönmesi, yeniden yürümesi, bir sandalye veya benzeri nesne etrafında dönmesi, oturup kalkması ve tekrar yürümesi komutu verilip görülenler not edilmelidir. Bazen hastanın kolundan hafifçe tutarak yardımcı olmak gerekebilir. Bu yardım bir yanıyla hasta ile iletişim açısından değerlidir, diğer yandan ise hekim tarafından hastanın yürüme probleminin daha iyi anlaşılmasını sağlar; yürüyüş hızı, adımlaması, denge durumu gibi. Yürümenin gözlenmesi ile aşağıdaki tabloda özetlenen karakteristik yürüme örnekleri biraz deneyim kazanmış hekimler tarafından tanınabilir. Bu sırada dikkat edilecek ve yaklaşık olarak ölçülebilecek yürüme bileşenleriyle ilgili notlar alınır. Biz öncelikle yürümenin temel bileşenlerini, daha sonra da iyi bilinen bazı nörolojik yürüyüş bozukluklarını gözden geçireceğiz.

Şekil 2. Yürüme döngüsü ve bileşenleri şematik olarak gösterilmiştir.



Normal yürümenin ölçülebilir özellikleri şunlardır: Adım yürümenin birimidir. Bir adım siklusu bir taraf topuğunun yere değmesinden aynı topuğun ikinci kez yere teması ile tamamlanan süreçtir, yürüme döngüsü olarak da adlandırılır (Şekil 2). Yürüme döngüsü iki temel bölümden oluşur; basma ve salınım. Ayağın yere temas ettiği dönem basmadır. Ayak yerden kesildiği an başlayıp topuk yere değene dek süren salınımdır. En hızlı değerlendirilecek özellik yürüme hızıdır. Birim zamanda kat edilen mesafe yürüme hızını oluşturur. Dakikada atılan adım sayısı ise adım sıklığı veya kadans adını alır; yaşa, cinse kişiye göre değişmekle beraber 70-130 adım çevresindedir. İki bacak/ayak arasındaki simetri bir diğer parametredir. Ayrıntılı bir yürüme analiz şemasında bu fazların değişik kas aktivitelerine göre birkaç evreden meydana geldiği görülür. Bunlar, başlangıçtaki çift destek, adım sırasında tek destek, adım sonunda çift destek, salınım fazında kalça ekstansiyonu, diz fleksiyonu, topuk dorsifleksiyonu, gibi parametrelerdir.[15] Bir ayağın yere değmesi ile diğerinin değmesi arasındaki uzunluk adım uzunluğudur. Adım uzunluğu genel olarak kadınlarda erkeklere göre daha kısa olup ortalama 50-70 cm kadardır. Adım genişliği (taban destek açıklığı) her iki ayak arasındaki enlemesine mesafedir. Adım yüksekliği salınım fazındayken ayak tabanının zemine olan mesafesini ifade eder. Hastanın adımlamasının izlenmesi ve değerlendirilmesi aşamasında adım uzunluğu küçülmüş olan hastalarda hipokinezi veya motor nöron tutulumları akla gelir. Adım uzunluğunun artması ise alt ektremiteleri etkileyen hiperkinetik bozukluklarda görülür. Hipermetri olarak adlandırılan bu durumun diğer nedenleri arasında ataksiler ve vestibüler denge kusuruna bağlı dismetriler vardır. Bu kişilerde dengeyi korumak üzere basma fazı kısalmış, yürüme hızı artmıştır. Adımlama sırasında bacaklar arasında asimetri olması da yürüme ve dengeyi bozar, yürüyüş donmalarına neden olabilir. Bunlar sürmekte olan yürümenin özellikleridir.[16] Bir kez daha hatırlatalım, yürüyüş sırasında hastanın postürü, gövdenin bir tarafa, öne arkaya eğik olması veya sendelemesi ve bu sırada yürümeye eşlik eden üst ekstremitelerin salınımı, tamamlayıcı parametrelerdir. Yürüme muayenesi denge muayenesinden ayrı tutulamaz, Romberg testi ve tandem yürüyüş ihmal edilmemelidir.

Hastanın işlev bozukluğunu telafi edici birtakım stratejiler geliştirmiş olması önemli ipuçlarından biridir. En kolay anlaşılabileceklerden biri ağrılı hastaların başvurduğu **antaljik yürüme** örneğidir. Ağrıdan kaçınmak üzere hasta bir yana bükülerek yürümeyi sürdürmektedir. Bir başka örnek düşme korkusu olan hastaların yavaş, küçük adımlı ve çift basma evresi uzamış olarak yürümeye çalışmalarıdır. Uç noktası yürüme fobisine dek gidebilir. Bunun zıddı gibi görünen bir yürüme örneği de özensiz yürümedir. Bu hastalar yetersiz duysal girdiler nedeniyle düşme riskinin farkında değildir; yürüyüşleri ataksik, ayaklar arası mesafe geniş, adım açıklıkları değişken olabilir.[3] Bir başka örnek yürüme otomatizmasını yitirmiş hastalardır. Daha çok bazal gangliyon tutulumu olan ve dikkatleri tamamen yürümeye odaklanan bu kişiler her adımı adeta düşünerek atmaktadır ve o sırada ikinci bir görev verilmesi ile (sayı sayma, bir şey tutma gibi) yürüme bozulur. Temel muayenelerin yanı sıra gerekli görülen hastalarda **ikili görev (dual task)**, yani aynı anda iki farklı eylemin yapılabilmesi gözden geçirilebilir.[3,17] Bu amaçla hasta yürürken zihninden hesap yapması veya bir nesneyi taşıması istenebilir. Bir diğeri hastaya düz bir platformda yürüme dışında bir hedef verilebilir; "koridorun sonuna kadar gidip muayene olduğunuz odaya dönünüz" gibi. Bu o kişinin iki yer arasında belli bir güzergahı doğru şekilde tasarlayıp uygulaması yani **navigasyon** yetisi ile ilişkilidir.[18] Bu amaçla yapılabilecek kolay bir test de tek veya çift engel (bunlar bir tabure, bir kutu olabilir) muayenesidir. Hastanın yürüyeceği koridora önce bir engel konur yanından geçerek hedefe gitmesi istenir. İkinci aşamada bir başka engel birincinin yaklaşık 1-1,5 metre önüne ve hafifçe lateraline konur ve hastanın her bir engelin yanından geçerek yörüngeden sapmadan hedefe ulaşması istenir. Bu sırada asıl hedeften uzaklaşma, engelin önünde yavaşlama veya duraksama olmadan hasta hedefi bulmalıdır.[19] Böyle bir test navigasyon ve ona uygun yürüme adaptasyonunu gösterir. Bununla ilişkili olarak hastanın günlük yaşamında ev içi veya dışında yolunu kaybetme/karıştırma öyküsü sorgulanabilir. Bu tür görevler çoklu, bilişsel, motor ve algısal süreçlerden oluşan karmaşık fonksiyonlardır. Demansı olan bireylerde nadir olmayarak bozulabilir ve günlük yaşam aktivitelerini etkiler. Böyle hastalarda hippokampal, fronto-pariyetal gri maddede hacim kaybı olduğu bildirilmiştir.[18,20] İleri doğru yürürken yön değiştirme karmaşık yürüme eyleminin önemli bir başka göstergedir. Bedenin yeni yöne doğru yeniden organize olmasını, bu sırada adımlamanın kesintiye uğramamasını ve medial-lateral planda postürün korunmasını gerektirir. Frontal lob bilişsel ve yürütücü işlevlerin sağlıklı olmasıyla başarılır. Genellikle Parkinson hastalarında bozulabilir.

Bazı Tipik Yürüme Paternleri

Bazı patolojik yürüme paternleri aşağıda ve Tablo 2'de özetlenmiştir.

Ataksik: Denge bozukluğuna bağlı olarak sendeleyerek yürümedir. Gerek ayakta dururken gerekse yürürken ayak açıklıkları fazladır (geniş tabanlı). Semptomlar hafif olduğunda dikkati çekmeyebilir, ama tandem yürüyüş beceriksizdir. Bu durum test sırasında hastanın yavaş yürümesi istendiğinde daha belirgindir. Ataksik özellikteki psikojen yürüyüş bozukluklarında ise tersine tandem yürüyüş hızlı yapılması istendiğinde bozuk, yavaş yapıldığında daha iyidir. Ataksik yürüme serebellum, vestibüler sistem veya proprioseptif sistemlerin lezyonlarında ortaya çıkar. Vertigo ile birlikte ise genellikle vestibüler sistem akla gelmelidir, tinnitus, işitme bozukluğu, postural veya rotatuvar nistagmus'un varlığı bu ön görüyü destekler. Serebellar kökenli olanlarda dizartri, göz küresi hareket bozuklukları ve ekstremite ataksisi yandaş semptomlar olarak akla gelmeli. Nadiren vertigo olsa da bunun serebelluma olan vestibüler girdilerden kaynaklanabileceği hatırlanmalı. Omurilik arka kordonda veya periferik sinirler düzeyinde derin duyu girdilerinin kesilmesi sonucu ortaya çıkan duysal ataksiler bir dereceye kadar görme ile telafi edilebilse de gözler kapalı iken şiddetlenir ve ayakta dik dururken de denge bozulur (Romberg belirtisi).[21]

Tablo 1. Klinik muayenede saptanan semptom temelli yürüme bozuklukları ve nedenleri[a]

Anormallik	Özelliği	Ayırıcı tanıda düşündürdüğü
Yürümeyi başlatma, sürdürme, sonlandırma	*Başlatma güçlüğü *Ani yürüme donmaları *Duramama (festinasyon)	*PH, atipik parkinsonizmler, primer progresif yürüme donması, normal basınçlı hidrosefali, vasküler parkinsonizm, alt taraf parkinsonizmi *hidrosefali *PH, Atipik parkinsonlar, normal basınçlı hidrosefali, vasküler parkinsonizm, alt taraf parkinsonizmi
Taban açıklığı (hareketsiz ayakta)	*Dar dayanma alanı *Geniş dayanma alanı *Bacakların makaslaması	*PH, spastik paraparezi *Nonspesifik, atipik parkinsonizm, serebellar, duysal, vestibüler ataksiler, üst düzey yürüme bozuklukları, fonksiyonel yürüme bozukluğu *Spastik paraparezi, distoni, üst düzey yürüme bozukluğu, fonksiyonel yürüme bozukluğu, Huntington hastalığı (kore nedeniyle)
Adım açıklığı, yüksekliği, Dakika/adım (cadance)	*Yükseklik azalmış *Küçük adım *Düzensiz adım boyu *Tek yanlı basma fazı azalması	*PH, parkinsonizm, distal kas güçsüzlüğü, tek/çift yanlı düşük ayak nedenleri (fibular sinir, L5 kök tutulumu, polinöropati), inme vb *Spesifik değil! Ağrı, ortopedik hastalıklar, PH, parkinsonizmler, normal basınçlı hidrosefali, ayaklarda duyu kusuru, dengesizliğin telafisi *Serebellar, vestibüler ataksiler, üst düzey yürüme bozukluğu, kore Ağrı (antaljik yürüme), fonksiyonel yürüme bozuklukları
Kol salınımı	*Tek yanlı azalmış *İki yanlı azalmış *Aşırı sallama *Dönüşte tremor *Dönüşte elle postür	*Hemiparezi, distoni, PH, romatolojik eklem hastalıkları *PH, parkinsonizm, distoni, romatolojik eklem hastalıkları *Kore, diskineziler, hipotoni, fonksiyonel yürüme bozukluğu *PH, parkinsonizm *PH, parkinsonizm, omuz eklem/boyun yaralanmasına sekonder, fonksiyonel yürüme bozukluğu
Hareket akıcılığı	*Düşük ayak (stepaj) *Dizlerin burkulması, çökmesi *Dizlerin kilitlenmesi *Ördek yürüyüşü (trendelenburg yürüyüşü) *Katı yürüyüş *Tuhaf yürüyüş	*Fibular sinir, L5 kök tutulumu, polinöropati, inme, distoni (bacak boyunun fonksiyonel olarak uzaması) *FYB, kuadriseps güçsüzlüğü (limb girdle miyopati, IBM), kataplexi, negatif miyoklonus, distoni *Serebellar ataksi, ağır diz osteoartriti, kuadriseps kas güçsüzlüğünü telafi (limb girdle miyopati, IBM), bacaklarda ağır duyu kusuru, pes equinus (daha çok üst motor nöron tutulumuna bağlı) *İki yanlı, bacaklar ve kalçada egemen proksimal kas zaafı (müsküler distrofiler), metabolik kas hastalıkları, iki yanlı L5 kök tutulumu *Miyotoni, stiff person, stiff leg sendromu, distoni *Kore, diskinezi, FYB, ÜDYB,
Yürüme hızı	*Yavaş *Hızlı güveli *Hızlı güvensiz	*Nonspesifik *Denge bozukluğu algısı, PH, üst düzey yürüme bozukluğu, FYB, ileri PSP, ortopedik nedenli ağrı *Vestibüler sendromlar, ortostatik tremor *Alzheimer hastalığı, erken dönem PSP, Frontal disinhibisyon

[a]Nonnekes J, Goselink RJM, Růžička E, Fasano A, Nutt JG, Bloem BR. Neurological disorders of gait, balance and posture: a sign-based approach. Nat Rev Neurol. 2018;14(3):183-189 kaynağından uyarlanmıştır.[16]

Parkinsoniyen: Yürümenin başlangıcı gecikmiş, küçük adımlı, kol salınımının azaldığı bir yürüyüştür. Zaman zaman ani hızlanmalar (festinasyon) olabilir. Bu özellik öne doğru ise propulsiyon daha nadir olarak geriye doğru ise retropulsiyon adını alır. Çoğunlukla hafif öne doğru eğik tipik postür eşlik eder. Önemli sorunlardan biri yürüme donması (freezing gait) denilen durumdur. Hastalar özellikle yürümeyi başlatırken veya dönüşler sırasında ani olarak yere çakılmış veya yapışmış gibi hareketsiz kalır. Bazı görsel girdilerle bu durum düzeltilebilir; örneğin yerdeki çizgileri aşmak adım atmayı kolaylaştırır. Bu hastalar merdiven çıkma gibi eylemler sırasında daha rahattır. Parkinson hastalarının ön arka yöndeki postür kontrolleri bozuktur. Serebellar ataksi olan hastalardaki denge kusuru ise daha çok yanlara doğrudur. Hastayı hafifçe önden arkaya iterek postüral denge muayenesi yaparken de hekim Parkinson hastaları ve genel olarak yaşlılarda test sırasında düşebilecekleri için özenli olmalıdır.[7]

Spastik yürüme: Kortikospinal yolun tutulum özelliğine göre tek veya çift taraflı olabilir. Sıklıkla inmelerden sonra görülen tek yanlı formunda semptomatik taraftaki bacak ekstensiyonda ve plantar fleksiyondadır. Aynı taraf kolu da fleksiyondadır. Spastik bacak salınım fazında dışa doğru bir yay çizerek adımı atar. İki yanlı olan ise genellikle serebral felç, MS, servikal spondilitik miyelopati, omurilik tutulumları sonrası gelişmektedir. Katı bacakların birbirinin önüne geçerek yürüyüşüdür. Hasta yavaş ve ayakları sürüyerek, tam yerden kaldırmaksızın yürür.[21] Ağır durumda her adımda dizlerin burkulması muhtemelen klonusa bağlıdır.

Kas güçsüzlüğüne bağlı yürüyüş bozuklukları: Pelvis kavşağı kaslarının güçsüzlüğü yürürken aşırı kalça salınımına yol açar. Normal yürüyüşte gluteal kaslar her bir adımda yük taşımayan tarafı hafifçe yükselterek pelvisi stabilize eder. Özellikle gluteus medius kası güçsüz olduğunda vücudun iki yana aşırı sallanmasına yol açan bu durumda hastanın yürüyüşü adeta ördek yürüyüşüne benzer paytak bir görünümdedir. Kas hastalıklarında görülen bu tip yürüme sırasında aynı zamanda paravertebral kaslardaki

güçsüzlük nedeniyle lordozun arttığı postür bozukluğu da vardır. Kök kaslarında güçsüzlük olan bireyler kollarından destek almadan oturdukları yerden kalkamaz. Distal kaslarda, özellikle ayak dorsifleksiyonu yapan kasların güçsüzlüğünde düşük ayak meydana gelir. Böyle hastalar yürürken bacaklarını olması gerekenden fazla kaldırır; böylece ayağın yere sürtünmesi önlenmiş olur. Basmaları ise yere vurur gibidir. Herediter veya erken yaşta geçirilen edinsel polinöropatilerde stepaj denilen bu yürüyüş örneği iki yanlı olarak görülür. Tek yanlı oluşu ise fibular sinir nöropatisi veya L4 kök tutulumunu düşündürür.[22]

Frontal yürüme bozukluğu (Üst düzey yürüme bozuklukları): Eski terminolojide frontal yürüme bozukluğu kortikospinal yolak, bazal gangliyonlar, serebellum veya kas sinir sisteminin dışında merkezi sinir sistemi tutulumu sonucu ortaya çıkan yürüme bozukluklarını tanımlamaktadır. Günümüzde ise benzer tanımlama üst düzey yürüme bozuklukları şemsiyesi altında toplanmaktadır ve ağırlıklı olarak ön taraf (frontal) tutulumuna bağlı tablo da burada yer almaktadır. Yürüme semiyolojisinde yürüme apraksisi, frontal ataksi, küçük adımlı yürüme veya alt beden parkinsonizmi gibi adlarla anılan tablolar günümüzde bu şemsiye içinde yer almaktadır. İçerdiği değişik kavramlardan da anlaşılacağı üzere özgün yürüme paterninin olduğu tek bir antiteden ibaret değildir. Yavaş yürüme, geniş taban açıklığı, küçük adım, blok halinde dönme, denge bozukluğu, yürüme donması ve düşmeler gibi semptomlar bazen tek başına, bazen kombinasyonlar halinde bulunur ve bunlar alt veya orta seviyelerdeki bozukluklarla izah edilemez. Hastanın semptomları derin duyu, serebellum, vestibüler sistem tutulumlarındaki yürüme paternine benzese de muayenede bu alanlar çoğunlukla normaldir. Muayenede statik şartlarda incelemeye oturduğu yerden kalkma, yürürken dönme, yürümenin başlatılması, tandem yürüme gibi eylemlerin gözlenmesi eklenmelidir. Tek bir hastalıkla da ilişkilendirilemez, zira lokomotor ve/veya denge ile ilgili döngülerin herhangi bir noktasını tutan pek çok vasküler, nörodejeneratif, neoplazik olayla ortaya çıkabilirler. En iyi bilinen örneği frontal loblarında lezyon olan kişilerde görülen frontal yürüme bozukluğudur. Temel özelliği denge bozukluğudur, serebellar ataksiye benzer şekilde adım açıklığı geniştir. Adım uzunluğu kısalmış veya değişken, adım yüksekliği azalmıştır. Bu hastalarda da yürümeyi başlatma yetersizliği vardır. Yürüme donması olabilir, manyetik yürüme adını da alır. En sık nedenleri arasında mikrovasüler ak madde hastalığı, vasküler veya nörodejeneratif hastalıklar, normal basınçlı hidrosefali, gibi tablolar vardır.[23]

Fonksiyonel (psikojen) yürüme bozukluğu: Önceki yıllarda psikojen olarak adlandırılan bu grup yürüme bozukluğu ve bütün "psikojen nörolojik bozuklukların" günümüzde "fonksiyonel" terimi ile ifadesi tercih edilmektedir. Genellikle psikolojik bir stres ile ilişkilendirilmelerine rağmen bu tür bir stres her zaman bulunmamaktadır. Öte yandan psikojen sözcüğünün hastayı etiketleyen olumsuz çağrışımlara yol açabilmesi diğer bir faktör olarak kabul edilmektedir. Fonksiyonel bozukluklar yapay bir semptom uydurma veya temaruz değildir. Fonksiyonel yürüme bozuklukları (FYB) tek başına veya diğer fonksiyonel nörolojik bozukluklarla birlikte görülebilirler, o taktirde tanınmaları daha kolaydır. Belirleyici özellikleri ani başlangıçlı, zaman içinde dalgalanmalı, telkine ve çeldirilmeye müsait olmalarıdır. Çoğu örnekte ataksik, aşırı yavaş, dizlerin boşalır gibi bükülmesi buna karşılık hastanın düşmemesi tipiktir. Nadir olmayarak çevredeki bir yerlere tutunurlar. Genelde tuhaf olarak tanımlanırlar; ancak tuhaf görünümlü yürüme kore ve diskinezilerde de olabilir. Dizlerin çözülmesi ise ortostatik miyoklonusta da görülebilir. Kaslar bazen distonik gibi kasılabilir, bükülebilir, distonik hastalar geri geri yürütüldüğünde çok defa yürüyüş düzelirken bu hastalarınki aynı paterni korur. Yürürken desteğe ihtiyaç duymalarına karşın bacakların yürüme dışı hareketleri normal olabilir. Ağrı olmaksızın antaljik postür görülebilir. Yürüme ile birlikte postür de tuhaf, dengesiz görünümlüdür, buna karşın hastalar düşmezler. Yürüme paterni zamanla veya gün içinde değişebilir, evde ve muayene ortamında farklı olabilir. Bütün karmaşık görünümüne karşın hasta örneğin yürürken telefonla konuştuğunda (ikili görev) patern normale dönebilir. Zaman içinde hafifleyip şiddetlenebilir.[24] Hastanın aynı zamanda organik yürüme problemi de mevcut olabilir. Fonksiyonel yürüme bozukluklarının da diğer fonksiyonel nörolojik bozukluklarda olduğu gibi organik hastalığı dışlama tanısı olmadığını, kendine özgü görünümü olduğunu hatırlatalım.

Tablo 2. Spesifik yürüme bozukluklarının başlıca özellikleri[a]

	Yürüyüş özelliği	Özel test/ manevra	Diğer semptom ve belirtiler
Antaljik Yürüme	Ağrılı tarafta basma fazı kısa, Topallama		Ağrı Eklem hareket açıklığı kısıtlılığı
Paretik/ hipotonik	Stepaj, düşük ayak (distal) Paytak yürüme (proksimal)		Alt motor nöron tutulum belirtileri (Kas güçsüzlüğü, atrofi, DTR kaybı, azalması)
Spastik	Oraklama, Her adımda kolun abdüksiyonu, ayağın sürüklenmesi		Piramidal sendrom,
Vestibüler	Bir yana deviasyon	Göz kapamayla artar	Vestibüler tutulum bulguları, nistagmus
Duysal ataksik	Geniş tabanlı, sendeleyerek	Göz kapamayla artar (+Romberg testi)	Derin duyu bozukluğu
Serebellar ataksik	Geniş tabanlı sendeleyerek	Göz kapanmasından etkilenmez	Serebellar ataksi, (dizartri, nistagmus, hipermetri)
Diskinetik	Distonik hareket	Göreve özgü olabilir	Distoni, kore, tik özellikleri
Hipokinetik/rijid	Yavaş, küçük adımlı, rijid Donma, tereddütlü	Dış uyaranla düzelir İkinci görevle kötüler	Hipokinetik rijid, bradikinezi, istirahat tremoru
Dikkatli yürüme	Buzda yürür gibi, geniş tabanlı, küçük adımlı, destekle düzelen		Postüral dengesizlik Aşırı düşme korkusu
Üst düzey yürüme bozuklukları	Ağır denge kusuru, yetersiz sinerji, uygun olmayan tuhaf ayak pozisyonu, koşullara göre değişen performans	Çevreye uyum problemli	Frontal serbestleşme Yürütücü işlev bozukluğu Depresyon Sık düşme

[a]Snijders AH, van de Warrenburg BP, Giladi N, Bloem BR. Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. Lancet Neurol. 2007;6(1):63-74 kaynağından uyarlanmıştır.[17]

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Herman T, Mirelman A, Giladi N, Schweiger A, Hausdorff JM. Executive control deficits as a prodrome to falls in healthy older adults: a prospective study linking thinking, walking, and falling. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010 Oct;65(10):1086-92. **[Crossref]**
2. Stolze H, Klebe S, Baecker C, Zechlin C, Friege L, Pohle S, Deuschl G. Prevalence of gait disorders in hospitalized neurological patients. *Mov Disord.* 2005;20(1):89-94. **[Crossref]**
3. Fasano A, Bloem BR. Gait disorders. *Continuum (Minneap Minn).* 2013;19(5 Movement Disorders):1344-82. **[Crossref]**
4. Holstege G. The anatomy of the central control of posture: consistency and plasticity. *Neurosci Biobehav Rev.* 1998 Jul;22(4):485-93. **[Crossref]**
5. Horak FB. Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls? Age Ageing. 2006 Sep;35 Suppl 2:ii7-ii11. **[Crossref]**
6. Enoka RM. Neuromechanics of human movement. 3rd edition. Chapter 6, *Single joint* system functions. 2002; pp 241-312.
7. Dietz V. Gait disorders. *Handb Clin Neurol.* 2013;110:133-43. **[Crossref]**
8. Takakusaki K. Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. *J Mov Disord.* 2017;10(1):1-17. **[Crossref]**
9. Sarıca Y. Yürüme ve denge bozuklukları: Terminoloji, sınıflamalar ve klinik anlamı. *Yürüme bozuklukları ve düşme.* Editörle r: Sarıca Y, Beyazova M. Bölüm 3, Güneş tıp kitabevleri. 2014; pp. 45-54.
10. Nutt JG, Horak FB, Bloem BR. Milestones in gait, balance, and falling. *Mov Disord.* 2011;26(6):1166-74. **[Crossref]**
11. Hallett M, DelRosso LM, Elble R, Ferri R, Horak FB, Lehericy S, et al. Evaluation of movement and brain activity. *Clin Neurophysiol.* 2021;132(10):2608-2638. d **[Crossref]**
12. Yiou E, Caderby T, Delafontaine A, Fourcade P, Honeine JL. Balance control during gait initiation: State-of-the-art and research perspectives. *World J Orthop.* 2017 18;8(11):815-828. **[Crossref]**
13. Schlenstedt C, Mancini M, Nutt J, Hiller AP, Maetzler W, Deuschl G, Horak F. Are Hypometric Anticipatory Postural Adjustments Contributing to Freezing of Gait in Parkinson's Disease? *Front Aging Neurosci.* 2018:15;10:36. **[Crossref]**
14. Farinelli V, Bolzoni F, Marchese SM, Esposti R, Cavallari P. A Novel Viewpoint on the Anticipatory Postural Adjustments During Gait Initiation. *Front Hum Neurosci.* 2021;15:709780. **[Crossref]**
15. Yağız-On A. Normal yürüme. *Yürüme bozuklukları ve düşme.* Editörler: Sarıca Y, Beyazova M. Bölüm 3. Güneş tıp kitabevleri. 2014; pp. 25-37.
16. Nonnekes J, Goselink RJM, Růžička E, Fasano A, Nutt JG, Bloem BR. Neurological disorders of gait, balance and posture: a sign-based approach. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(3):183-189. **[Crossref]**
17. Snijders AH, van de Warrenburg BP, Giladi N, Bloem BR. Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. *Lancet Neurol.* 2007;6(1):63-74. **[Crossref]**
18. de Oliveira Silva F, Ferreira JV, Plácido J, Deslandes AC. Spatial navigation and dual-task performance in patients with Dementia that present partial dependence in instrumental activity of daily living. *IBRO Rep.* 2020;9:52-57. **[Crossref]**
19. Anwar N, Labuschagne I, Simpson K, Smith L, Georgiou-Karistianis N. Impairments in Spatiotemporal Gait Adaptation During Obstacle Navigation in Huntington's Disease. *Neurorehabil Neural Repair.* 2017;31(10-11):934-943. **[Crossref]**
20. Cahn-Weiner DA, Farias ST, Julian L, Harvey DJ, Kramer JH, Reed BR, et al. Cognitive and neuroimaging predictors of instrumental activities of daily living. *J Int Neuropsychol Soc.* 2007 Sep;13(5):747-757. **[Crossref]**
21. Shibasaki H, Hallett M. Posture and gait. *The neurological examination Scientific basis for clinical diagnosis.* Chapter 21. Oxford university press. 2016, pp 205-208. **[Crossref]**
22. Kızıltan M. Periferik sinir ve kas hastalıklarında postür kontrolü, yürüme ve düşme. *Yürüme bozuklukları ve düşme.* Editörler: Sarıca Y, Beyazova M. Bölüm 6, Güneş tıp kitabevleri. 2014; pp.59-69.
23. Nutt JG. Higher-level gait disorders: an open frontier. *Mov Disord.* 2013;28(11):1560-1565. **[Crossref]**
24. Nonnekes J, Růžička E, Serranová T, Reich SG, Bloem BR, Hallett M. Functional gait disorders: A sign-based approach. *Neurology.* 2020;94(24):1093-1099. **[Crossref]**

BÖLÜM 13
NÖROLOJİDE YARDIMCI TANI YÖNTEMLERİ

Şakir DELİL
Naci KARAAĞAÇ
Nurten ADATEPE
Ayşegül GÜNDÜZ
Feray KARAALİ SAVRUN
Göknur Selen KOÇAK
Gülçin BENBİR ŞENEL
Derya KARADENİZ
Melih TÜTÜNCÜ
Furkan AŞAN
Baki GÖKSAN

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 13.1
ELEKTROENSEFALOGRAFİ

Şakir DELIL
Naci KARAAĞAÇ

DOI: 10.5152/83131

Elektroensefalografi

Electroencephalography

BÖLÜM HAKKINDA

Elektroensefalografi (EEG), beynin spontan elektriksel aktivitesinin kaydedilmesidir. Nöronlarda oluşan elektriksel polarite değişikliği, farklı bölgeler üzerinde, farklı kombinasyonlarda elektrot çiftleri kullanılarak kaydedilir. EEG'de kayıtlamanın temel hedefi: Beyindeki elektriksel potansiyel değişikliklerini non invazif olarak ve bu değişikliklerin lokalizasyonunu doğru bir şekilde yapabilmektir. EEG korteksin farklı bölgelerinden beynin elektriksel aktivitesini eş zamanlı olarak kaydeder. Böylece hem mekansal hem de zamansal bilgi verir.

EEG, epilepsi tanısının doğrulanmasında, epilepsi tipinin (jeneralize/ fokal) ayırımında fayda sağlar. Bazı metabolik ve dejeneratif hastalıklarda da özgün bilgiler vererek; tanı ve tedaviye yardımcı olur.

Anahtar kelimeler: Elektroensefalografi, epilepsi, eeg montajı, klinik kullanım

ABOUT the CHAPTER

Electroencephalography (EEG) is the recording of spontaneous electrical activity of the brain. The electrical polarity change occurring in neurons is recorded using electrode pairs in different combinations on different regions. The main goal of EEG recording is to record electrical potential changes in the brain non-invasively and accurately localize these changes. EEG simultaneously records the brain's electrical activity from different regions of the cortex. Thus, it provides both spatial and temporal information.

EEG is useful in confirming the diagnosis of epilepsy and distinguishing the type of epilepsy (generalized/focal). By providing original information on some metabolic and degenerative diseases; helps diagnosis and treatment.

Keywords: Electroencephalography, Epilepsy, EEG montage, Clinical use

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ T.C. CERRAHPAŞA 1453

Elektroensefalografi- Fizyolojik Tanım

Spontan elektroensefalografi (EEG) aktivitesi, serebral korteksteki milyarlarca kortikal nöronun ürettiği eksitatör ve inhibitör postsinaptik potansiyellerin toplamının ekstraselüler alandaki yansımasıdır. Subkortikal yapıların EEG'ye katkısı sınırlıdır veya yoktur.[1]

Saçlı deriden kaydedilen EEG, beynin elektriksel aktivitesinin sınırlı, düşük rezolüsyonlu bir görüntüsüdür. Bir deşarjın EEG'de ortaya çıkması için geniş kortikal alanların benzer, senkronize aktivasyonu gerekir.

EEG korteksin farklı bölgelerinden beynin elektriksel aktivitesini eş zamanlı olarak kaydeder. Böylece hem mekansal hem de zamansal bilgi verir.

EEG Kaydı ve Çekim Tekniği

EEG kaydı saçlı deri üzerine yerleştirilen metal elektrotlar aracılığı ile dijital olarak bilgisayar ekranına aktarılır.

Kayıt: Beynin farklı bölgeleri üzerinde farklı kombinasyonlarda elektrot çiftleri kullanılarak yapılır.

Montaj: 10-20 elektrod yerleştirilmesi sistemi en sık kullanılan uluslararası yöntemdir [2] (Şekil 1).

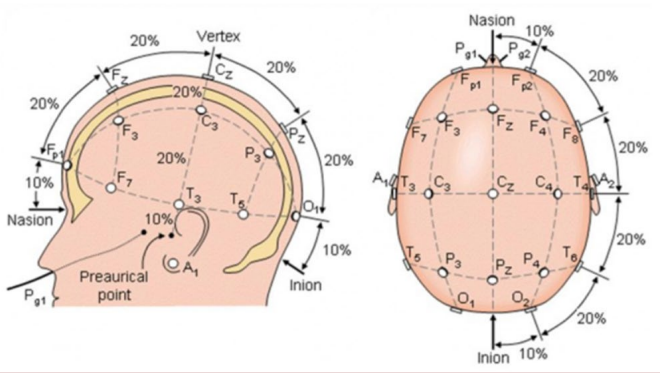
CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Şakir Delil [1]
Naci Karaağaç[2]

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]Emekli Öğretim Üyesi; İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: sakir.delil@iuc.edu.tr
naci.karaagac@memorial.com.tr

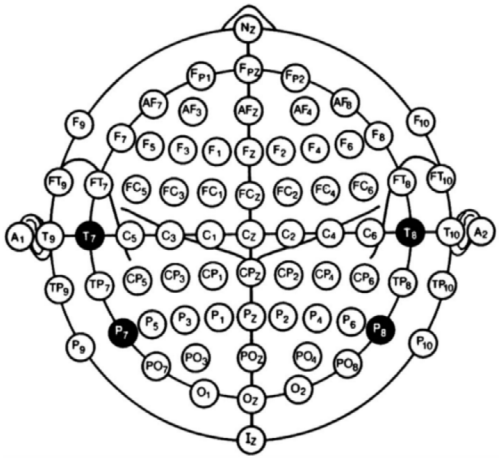
Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Delil Ş, Karaağaç N. Elektroensefalografi. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 189-199. Cilt I.

Şekil 1. 10-20 elektrod yerleştirilmesi sistemi



Bu yöntemle kafanın ön-arka ve preauriküler bölgeler arasında yapılan ölçümlerle elektrotların yerleri belirlenir. Elektrotlar alfanümerik sistem ile isimlendirilir: F frontopolar; P parietal veya posteriortemporal; T temporal; O oksipital; C santral ve Z orta hat alanları temsil eder. Anterior orta hattan posteriora doğru rakamlar artar. Tek sayılar sol tarafı, çift sayılar sağ tarafı temsil eder. Standart kayıtta 21 elektrot kullanılır [2]. Kortikal aktiviteyi değerlendirmede en az 16 kanallı kayıt gereklidir. Seçilmiş vakalarda epileptojenik odağın daha iyi saptanabilmesi için ilave elektrotlar yerleştirilebilir (Şekil 2).

Şekil 2. Amerikan Klinik Nörofizyoloji Derneği'nin önerdiği geliştirilmiş "10-20" sisteminde, standart çekime ilave elektrot yerleştirme alanları[a]

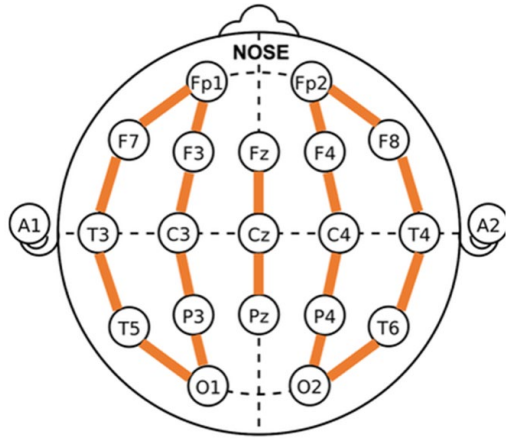


[a]Acharya JN, Hani A, Cheek J, Thirumala P, Tsuchida TN. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 2: Guidelines for Standard Electrode Position Nomenclature. J Clin Neurophysiol. 2016 Aug;33(4):308-11 kaynağından alınmıştır.[2]

Bipolar Montaj: Kafa üzerinde transvers ve longitudinal düzlemlerde 3 veya daha fazla elektrot ile yapılır. Lokalize düşük-orta amplitüdlü deşarjları saptamada faydalıdır. Komşu elektrotlardaki potansiyel değişiklikleri gösterir. Özellikle sağ ve sol hemisferi karşılaştırmak için kullanışlı bir montajdır (Şekil 3,4).

Referansiyel montaj: Her bir elektrot ile sabit referans arasındaki pontansiyel fark ölçülür. Amplitüdün yüksekliğine göre deşarj odağını lokalize eder. Asimetri veya elektrot artefaktlarının saptanmasında faydalıdır. Sıklıkla kullanılan referansiyel noktalar kulakla ilgili olan A1 (sol), A2 (sağ) ve verteks (Cz) referanslarıdır. En yüksek amplitüdün ortaya çıktığı kanal epileptik odağa en yakın olan kanaldır (Şekil 5).

Şekil 3. Longitüdinal bipolar montaj örneği



Şekil 4. Bipolar montaj: Solda F7 elektrodunda faz karşılaşması yapan diken dalga aktivitesi izlenmektedir



Şekil 5. Referansiyel montaj: Bir önceki bipolar bağlantılı trasenin aynısı bu kez referansiyel montajlama yapılmış olup, en yüksek amplitüdün frontal bölgeye denk geldiği görülmektedir.



Çekim koşulları: Rutin bir EEG çekimi en az 30 dakika sürmelidir. Hasta sakin, uyanık ve tok olmalıdır, çekim sırasında aktivasyon yöntemleri (göz açma/kapama, hiperventilasyon ve aralıklı ışık uyarı) mutlaka yapılmalıdır. Rutin, ayaktan EEG'ler için ideal bir kayıt ortamı, hastanın rahat bir uyanıklık elde etmesine ve uykuya dalmasına izin veren sessiz ortamdır.

EKG, EMG elektrotları: Çekim sırasında kardiyak aritmi, senkop ve iktal kardiyak değişikliklerinin saptanabilmesi için EKG elektro-

dunun , kas hareketlerinin (ör. myoklonik atımların) kaydedilmesi için de EMG elektrodunun kullanılması uygun olacaktır.

EEG'de Görülen Temel Dalga Frekansları

A) **ALFA FREKANSI (8-13 Hz):** Bu aktiviteye frekansı, bulunduğu bölge, reaktivitesi göz önüne alınarak alfa ritmi denilir. Sakin, uyanıklık sırasında, gözler kapalı iken posterior bölgelerde kaydedilen normal zemin aktivitesidir. Her iki hemisferde eşit frekanstadır. İki hemisfer arası frekans farkının 1 hz'den fazla olması patolojiktir. Popülasyonun %10'unda alfa görülmez. Göz açma ile bloke olur (Şekil 6). Tek taraflı bloke olmazsa yapısal lezyonu düşündürür (baskılanma olmayan tarafta oksipital veya subkortikal bağlantılarda anormallik göstergesi olabilir). Gözler açıldığında bilateral alfa blokajının olmadığı durumlar yaygın beyin hasarı veya ciddi ensefalopati durumuna işaret eder. Genellikle oksipital bölgelerde diğer bölgelere göre yüksek amplitüdlüdür, frontal hariç diğer bölgelere de yayılabilir. Erişkinde amplitüd 40-50 µV arasındadır, seyrek olarak daha yüksek olabilir. Amplitüd asimetrisi %20 oranında sağ hemisferde daha yüksek olsa da bu oran %50'yi aşarsa patolojik olarak değerlendirilir. Yaşlı popülasyonda alfa dalgalarının amplitüdü düşmeye meyillidir.

Şekil 6. Oksipital bölgelerde göz kapama ile belirip, göz açma ile bloke olan, diğer bölgelere göre daha yüksek amplitüdlü 9 hz frekanslı alfa aktivitesi.



A) BETA FREKANSI (13-25 Hz): Hızlı aktivite olarak isimlendirilir. Genellikle frontal bölgelerde ortaya çıkar, bazen de jeneralizedir. Sıklıkla uyuklama sırasında artar. Anksiyöz, mental retarde kişilerde, benzodiazepin ve barbitürat gibi ilaçlar altında daha sık görülür. Asimetrik olması yapısal beyin hasarında görülebilir. Amplitüdü genellikle 5-20 µV arasındadır.

B) TETA FREKANSI (4-7 Hz): Uyanık durumundaki kişilerde serebral fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabilir. Çocuklarda uyanıklık/hafif uyku hali, erişkinlerde uyku halinde normaldir.

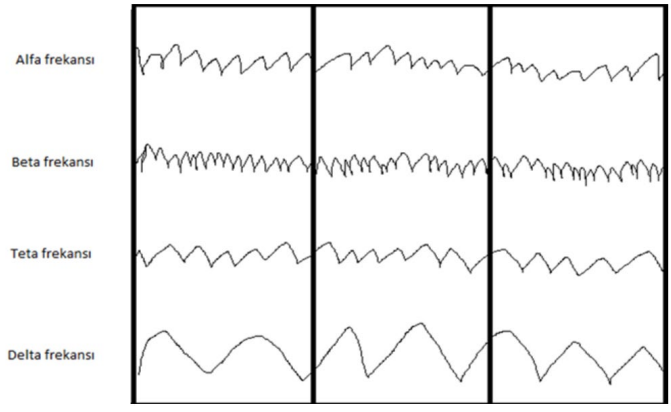
C) DELTA FREKANSI (0.5-4 Hz): Süt çocuğu ve erişkinde derin uykuda normaldir, buna karşın uyanık erişkin bir kişide bu dalganın görülmesi serebral fonksiyonun orta-ağır derecede bozukluğu ile ilişkili olabilir (Şekil 7).

EEG'de Aktivasyon Yöntemleri

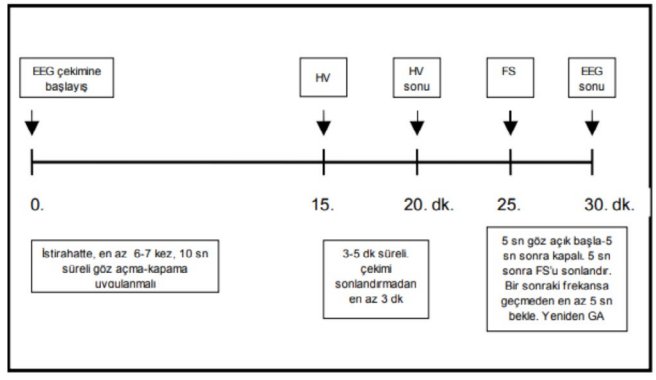
Patolojik aktivitelerin daha kolay ortaya çıkarılması veya güçlendirilmesi için kullanılır (Şekil 8).

A) HİPERVENTİLASYON: Rutin olarak uygulanır. Yaklaşık 3-5 dakika süresince hastaya derin ve düzenli soluk alıp verme ile solunum sayısı 20/dakika olacak şekilde uygulanır. Normal yanıt özellikle gençlerde jeneralize yavaş dalga oluşumudur. Hipoglisemide de yaygın yavaşlama görülür. Anormal yanıt ise, jeneralize veya fokal diken dalga, keskin dalga ya da fokal yavaşlamalardır. Bazen de zemindeki fokal yavaşlamada belirginleşme olur. Absans nöbetlerinin oluşumunda etkindir (Şekil 9). HV genellikle primer jeneralize başlangıçlı nöbetleri aktive eder. Yakın zamanda geçirilmiş serebral inme, kardiyak enfarktüs, ciddi hipertansiyon, orak hücreli anemi, solunum yetmezliği gibi durumlarda kontrendikedir.

Şekil 7. Temel EEG frekansları (iki dikey çizgi arası 1 saniyedir)



Şekil 8. EEG çekiminde uygulanan hiperventilasyon ve fotik stimülasyon tekniği, HV:Hiperventilasyon, FS: Fotik stimülasyon[a]



[a]Epilepsi Rehberi. Türk Nöroloji Derneği Epilepsi Çalışma Grubu Akpınar. Bingöl CA, editör. Türk Nöroloji Derneği. Ankara; 2007. S. 5-6 kaynağından alınmıştır.[3]

B) FOTİK STİMULASYON: Çekim sırasında rutin olarak uygulanır. Gözden 30 cm uzağa konan stroboskop ile aralıklı yanıp sönen, 10 saniye sürelerle (5 saniye göz açık, 5 saniye göz kapalı) yoğun ışık uyarı ile uygulanır. Primer jeneralize epilepsiler (absans epilepsiler, juvenil myoklonik epilepsi, absanslı/absanssız göz kapağı myoklonik epilepsi gibi) ve progresif myoklonik epilepsilerde önemli tanısal bilgiler verir. Bazen fokal epilepsiler ve üremik ensefalopatide de fotosensitivite görülebilir.

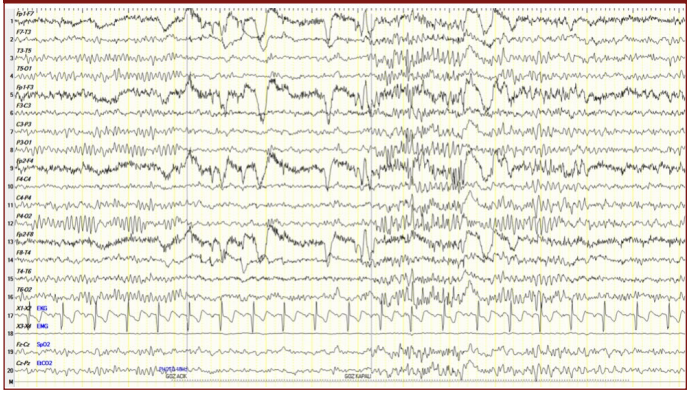
Fotosensitivite fotik stimülasyona beynin verdiği cevaptır ve EEG'de epileptik deşarjlar ortaya çıkardığında fotoparoksizmal yanıt olarak adlandırılır (Şekil 10). Fotoparoksismal yanıt, sağlıklı

bireylerde %2 oranında görülür[4]. Fotoparoksizmal yanıt; verilen fotik stimülasyonla birkaç saniye süren jeneralize, simetrik, diken, çoklu diken şeklinde epileptik deşarj ortaya çıkmasıdır. Sadece frontal veya sadece oksipital bölgelere sınırlı yani fokal de olabilir [5]. Fotoparoksizmal yanıttaki epileptik deşarjlara myokloni ve/veya şuur etkilenmesi eşlik edebilir. Tüm epilepsilerde %5 oranında, primer jeneralize epilepsilerde ise %20 oranında görülür[4,6,7]. Absans epilepside %15 oranında iken, juvenil myoklonik epilepside fotoparoksizmal yanıt %50'ye kadar çıkar[4].

Şekil 9. Yirmi beş yaşında, 9 aylık gebe hasta. HV sırasında 8 saniye süren 3 hz, jeneralize, senkron, simetrik diken yavaş dalga komplekslerinin ortaya çıkışı izleniyor. Bu sırada hasta duruyor, boş bakıyor ve sorulara yanıtsız kalıyor (tipik absans nöbeti).



Şekil 10. Multipl diken yavaş dalga paroksizmi : Fotik stimülasyonda göz kapamayı takip eden fotoparoksizmal yanıt



C) UYKU DEPRİVASYONU: Rutin uyanık çekilmiş bir EEG'de epileptik deşarjların yeterli bir şekilde ortaya çıkmadığı durumlarda, hastanın uykusuz kalması sonrası tekrarlanan EEG önemli bilgiler sunabilir. Birçok çalışmada rutin EEG'de patolojik aktiviteler %17-32 iken uyku deprivasyonu sonrası bu oranın %70'e kadar çıktığı saptanmıştır. [8]

D) UYKU: Uyku en etkin aktivasyon yöntemlerinden biridir. Epilepsi hastalığı düşünülen hastada bir veya daha fazla rutin EEG kayıtlarında epilepsiyi destekleyen bir bulgu yok ise, kısa uyku çekimleri epileptiform aktivitenin saptanmasında daha fazla bilgi verebilir. Özellikle temporal loblardaki patolojik aktiviteler, EEG'de uyku sırasında daha kolay gösterilebilir. Uyanıklık kayıtları normal olanların %30-90'ında uyku çekimlerinde anormallik saptanabilir. Uyku tüm hastaların yaklaşık 1/3'ünde hem fokal hem de jeneralize dikenleri aktive eder [9,10]. EEG'deki patolojiler genellikle uykunun NREM I ve II evresinde görülür. REM uykusu ise nöbetler üzerine inhibitör etkiye sahiptir. Çocukluk çağı epilepsilerinde uyku EEG'si vazgeçilmez bir öneme sahiptir. Çocukluk çağının iyi huylu idiyopatik fokal epilepsilerinde hem nöbetler hem de EEG patolojileri, hastaların %80'inde uykunun ilk 2 saatinde ortaya çıkar [6], (Şekil 11). Landau Kleffner, ESES (yavaş uykuda biyoelektrik status) gibi bazı epileptik sendromların tanısında ise uyku EEG kritik önemi olan tanı aracıdır.

Şekil 11. Uykuda ortaya çıkıp, sıklığı artan sentro-temporal bölgede diken dalga aktivitesi, çocukluk çağının rolandik epilepsisinde tipik EEG bulgusudur.



EEG'nin Değerlendirilmesi

EEG raporu şu sorulara yanıt vermelidir:

1. EEG'deki aktivite yaşa göre normal mi?
2. Hasta uyanık mı? Uykuda mı? Uykunun yapısı uygun mu?
3. Her iki hemisfer arasında herhangi bir asimetri veya odak özelliği var mı?
4. Epileptiform deşarjlar (keskin veya diken) var mı?
5. Hiperventilasyon veya fotik uyarımda herhangi bir anormallik var mı?

EEG değerlendirilmesinden önce hastanın klinik bilgisi, yaşı, uyanıklık durumu (uyanık, uykulu, somnolans, letarjik, koma), kullandığı ilaçlar, en son nöbetini ne zaman geçirdiği vb. hakkında bilgi sahibi olunmalıdır. Örneğin süt çocukluğu çağında normal olan bir aktivite çocukluk çağında anormal, çocukluk çağında normal olan bir aktivite de yetişkinde anormal olabilir. EEG değerlendirilirken: Dalga formu, frekansı, amplitüdü, anomalinin görülme şekli/sıklığı, reaktivitesi, fokal/jeneralize olması, lokalizasyonu, yayılımı, süresi, periyodisite özelliği önemlidir. [1]

Normal bir EEG serebral bir patolojinin olmadığı anlamına gelmez, örneğin kayıt elektrotlarından uzakta, kapsüla internadaki küçük bir enfarkt, hemiplejiye neden olurken, EEG'de hiçbir bulgu vermeyebilir [1]. Öte yandan çok sık nöbet geçiren bir kişinin EEG'si normal çıkabilirken (meziyal frontal, insüler bölge gibi saçlı deri EEG'sine yansımayan beynin derin yapıları); seyrek nöbet geçiren bir kişide ise çok aktif epileptiform aktiviteler (ESES, Rolandik epilepsi) görülebilir. Hatta hiç nöbet geçirmeyen normal popülasyonda %10 oranında değişik EEG patolojileri olabileceği bilinmektedir [7,10,13] . Bunun yanında bazı anormal EEG bulguları da her zaman klinik açıdan önemli serebral bozukluğu göstermeyebilir. Sonuç olarak bir EEG, klinik bozuklukla ilişkili olduğu bilinen anormal dalgalar içermediğinde normal olarak değerlendirilebilir. [1]

Artefaktlar

EEG değerlendirilmesinde artefaktların tanınması önemlidir. Ar-

tefaktların çekim sırasında tanınıp not edilmesi için EEG tekni-kerinin bunlara aşina olması gerekir. Artefaktlar 2 ana grupta ele alınabilir [1]:

A) Hasta ile ilgili artefaktlar: Göz, dil, ekstremite hareketleri, yut-kunma, terleme, kas, nabız, EKG artefaktları (Şekil 12,13).

B) Cihaz ile ilgili artefaktlar: Elektriksel akım, elektrot veya cihaz-dan kaynaklanan artefaktlar.

Şekil 12. Göz hareketleri tekrarlayıcı olduklarında frontal bölgele-rde yavaşlama hissi verir, yayılımın olmayışı artefakt lehinedir.



Şekil 13. Yutkunma sırasında izlenen yaygın, hızlı frekanslı dalgalar.



Selim EEG Varyantları

Alışılmadık ya da çok seyrek görülen bazı dalgaların mutlaka pato-lojik bir anlam taşımayacağının bilinmesi gerekir (Tablo 1).

Ritmik ya da keskin kontürlü normal deşarjlar anormal aktivite ya da epileptiform aktivite olarak yorumlandıklarında hastalar gerek-siz yere epilepsi tanısı alabilir. [11] Uyanıklık ve uyku sırasında görü-len normal EEG dalgaları ve normal varyantlara patolojik anlam yüklemek sık yapılan hataların başında gelmektedir (sık görülen selim varyant örnekleri (Şekil 14,15).

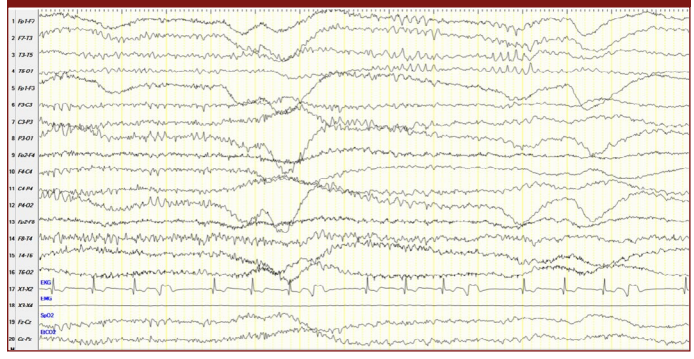
Tablo 1. Selim EEG Varyantlari

UYANIKLIKTA	UYKUDA
Alfa varyantı (yavaş ve hızlı)	Small Sharp Spike ("SSS")
Mu ritmi (santral bölgelerde alfa frekansında)	Wicket (temporal bölgelerde, alfa frekansına yakın)
Ciganek Ritmi (Fronto-santral orta hat teta ritmi)	"Mittens" (tek parmaklı eldiven şeklinde dalga formu)
Lambda dalgaları (oksipitallerde görsel fiksasyonla belirir)	14&6 hz (posterior elektrotlarda pozitif diken boşalımları)

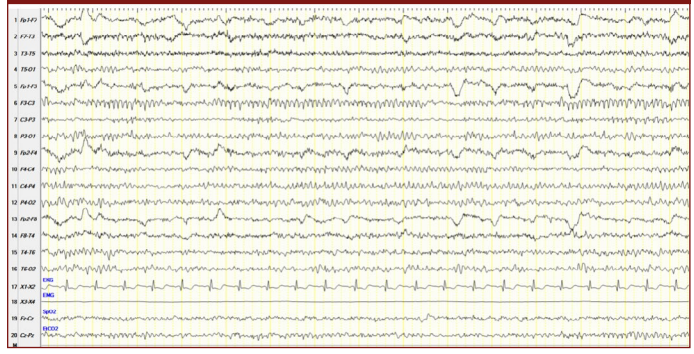
Tablo 1. Selim EEG Varyantlari(devamı)

UYANIKLIKTA	UYKUDA
SREDA (Erişkin subklinik ritmik deşarj bazen hafif uykuda)	6 hz Fantom diken ve dalga (an-terior ve posterior alanlarda)
Breach ritmi (kemik defekti altındaki armış voltaj aktivitesi)	Psikomotor varyant (ritmik tem-poral teta aktivitesi)

Şekil 14. Sol temporal elektrotlarda psikomotor varyant



Şekil 15. Santral bölgelerde, 8-11 hz, mu ritmi (kontralateral hare-ket ile kaybolur).



İnteriktal (Nöbetler Arası Periyot) Anormal EEG Pa-ternleri

Diken dalga:

Süresi 20-80 milisaniye, genellikle zemin aktivitesine göre yüksek amplitüdlü bir dalgadır. Tek başına olabilir, fakat sıklıkla dikeni ya-vaş bir dalga takip eder (diken-yavaş dalga kompleksi) (Şekil 4,5). Dikenler monofazik veya polifazik (çoklu diken) olabilir, sıklıkla tek taraflı, bazen de simetrik, hatta senkron olabilir[11]. Bir veya bir-kaç komşu elektroda yayılabilir. Sadece tek elektrotta kaydedilen keskin kenarlı dalgalar, serebral kökenli olmayabilir yani artefakt olabilir. Bu yüzden epileptiform aktivite her zaman birden fazla elektrot alanında saptanmalıdır[1]. Verteks keskinleri, lambda dal-gaları ve uykunun pozitif oksipital keskin transientleri (POST) fokal epileptiform dikenlerle karıştırılmamalıdır.

Jeneralize diken yavaş dalga (jeneralize epileptiform deşarjlar):

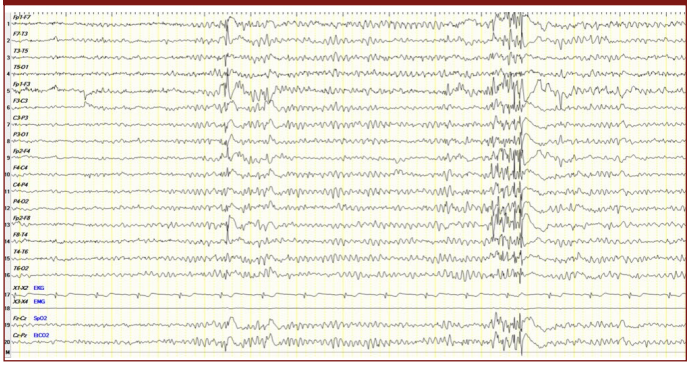
Beynin her iki hemisferinin simetrik etkilendiği tablolardır. Epilep-tiform aktivite tüm elektrotlarda aynı frekans ve amplitüdde olma-yabilir ama yayılım yaygın yani jeneralizedir (Şekil 16).

Çoklu diken yavaş dalga:

Primer jeneralize epilepsilerde, özellikle "Jüvenil myoklonik epi-

lepsi" de tipik olarak ortaya çıkar (Şekil 16)

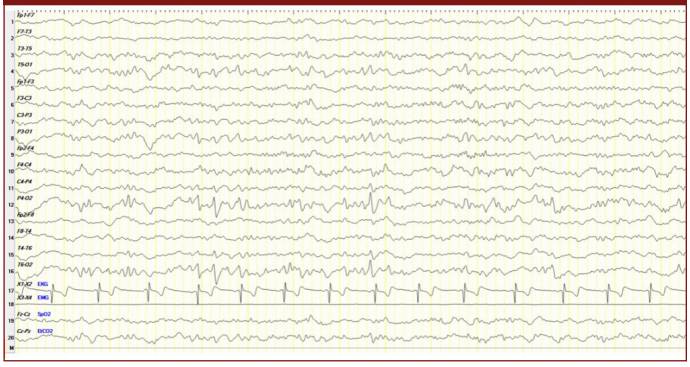
Şekil 16. 39 yaşında erkek hasta, Jüvenil myoklonik epilepsi tanılı. EEG'de Jeneralize çoklu diken dalga aktivitesi görülmekte.



Keskin dalga:

Süresi diken dalgadan daha uzun (80-200 milisaniye) olup, keskin dalgaları genellikle bir yavaş dalga aktivitesi izler (Şekil 17).

Şekil 17. Uykusuzlukla tetiklenen nöbetleri olan 26 yaşında kadın hastada sağ oksipital bölgede sık tekrarlayan keskin dalga aktiviteleri.



Temel aktivitede yavaşlamalar:

Teta yavaşlaması: Serebral fonksiyonda hafif-orta derecede bozukluğu gösterir, fokal ya da jeneralize olabilir. Fokal olan yavaşlamalar bir hemisferde veya hemisfer lobunda yapısal bir lezyonun işareti olabilir.

Polimorfik delta aktivitesi: Fokal yavaş dalga aktiviteleri olup, ortaya çıktığı bölge ile ilgili yapısal bir lezyonun varlığını düşündürür.

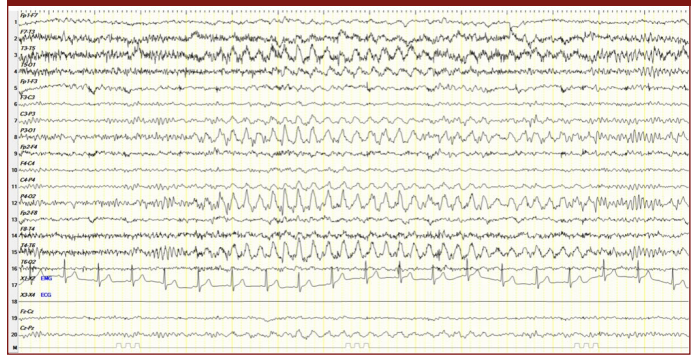
Jeneralize yavaş aktiviteler: Bilateral olup, sıklıkla düşük amplitüdlü bir zemin aktivitesi ve bunun üzerine binen aralıklı delta paroksizimleri şeklindedir. Düzenli ritmik veya düzensiz olabilir.

Ritmik yavaş dalgalar: Sıklıkla frontal veya temporal aralıklı ritmik delta aktivitesi şeklinde olunca yerleşim yerine göre FIRDA veya TIRDA olarak isimlendirilir. Çocukluk çağı oksipital epilepsilerinde ise OIRDA olarak bilinir. Bu aktiviteler sıklıkla 2-3 hz frekansında ve yüksek amplitüdlüdür (Şekil 18,19). İki yanlı senkron yavaşlamalar; subkortikal ve daha sıklıkla kortikal gri madde, frontal lobdaki lezyonlar ve metabolik-toksik ensefalopati durumlarında görülür.

Şekil 18. 66 yaşında Erkek hasta, 4 ay önce Covid aşısının 7. gününde ve 8. gününde 10-15 saniye süren jeneralize konvülzif nöbetler olmuş, başka nöbet yok, nörolojik muayenesi normal, yakınmasız. İlaçsız takip ediliyor. EEG'de FIRDA aktivitesi.

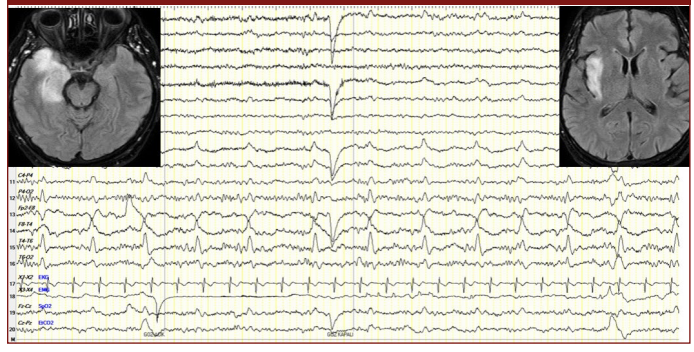


Şekil 19. Nöbetleri kontrol altında 46 yaşında kadın hasta, epilepsi, Migren ve MS tanıları ile takip ediliyor. EEG'de saniyede 3-3.5 hz sıklığında bilateral senkron simetrik OIRDA aktivitesi.



Periyodik aktiviteler: Paroksizmal yavaş veya keskin dalga aktivitesinin düzenli aralıklarla tekrarlamasıdır. Jeneralize olarak tekrarlaması Creutzfeldt-Jacob hastalığı, hepatik ve üremik ensefalopatide, fokal yani hemisferik olarak sebat etmesi (periyodik lateralize epileptiform aktivite, PLED) ise serebral lezyon, inflamasyon veya tümör gibi patolojileri akla getirir. PLED'ler genellikle saniyede 1 ya da 2 kez tekrarlar (Şekil 20) .

Şekil 20. Sağ hemisfer fronto-temporal bölgelerde daha belirgin, göz açma ve kapamada değişmeyen PLED aktivitesi. 67 yaşında erkek hasta, kraniyal MR'da sağ temporo-insüler bölgelerde sinyal artışı, NMDA antikoru (+) bulundu (Otoimmun ensefalit tanısı kondu)



EEG'nin Klinik Kullanımı

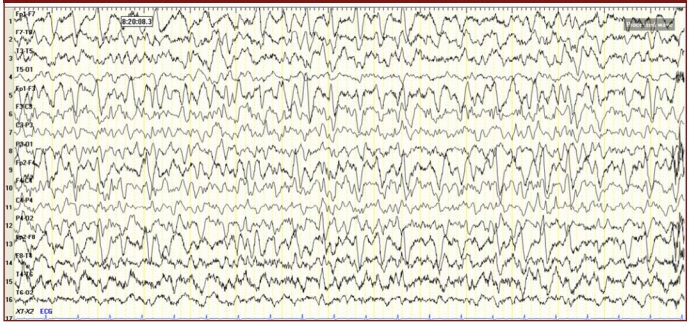
1. EPİLEPSİ: Epilepsi tanısı düşünülen hastalarda EEG en fayda-

lı laboratuvar testidir. EEG bulguları ile epilepsinin tipi (jeneralize, fokal), epileptik sendrom (West sendromu, Lennox-Gastaut sendromu vs) hakkında değerli bilgiler sağlanır. EEG çekimi genellikle hasta nöbet geçirmezken (interiktal) yapılmasına rağmen, yine de pek çok epilepsili hastada patolojik aktiviteler saptanabilir. İnteriktal dönemde çekilen EEG'de patoloji görülmemesi epilepsi tanısını dışlamaz. Epilepsiden şüphelenilen hastada rutin EEG'de patoloji görülmezse çekim süresi uzatılmalı, gerekirse uyku gibi epileptik deşarjları aktive edebilen aktivasyon yöntemlerine başvurulmalıdır.

2. FOKAL SEREBRAL LEZYONLAR: Serebral işlevdeki fokal bir bozukluğun klasik EEG belirtisi fokal delta aktivitesidir. Sebat eden delta aktivitesi varlığında yapısal bir lezyon olasılığı ön planda düşünülür. Fokal yavaş dalgalar lezyonun doğasını (iskemi, enfeksiyon, tümör vs) göstermez. Göz açma gibi aktivasyon sırasında baskılanabilen ya da uyku sırasında ısrarlı olmayan delta dalgalarının yapısal bir patoloji varlığını gösterme olasılığı daha azdır. Laküner olmayan hemisferik inmelerdeki kortikal tutulumlarda ilk 24 saatte EEG'nin bulgu vermesi bilgisayarlı tomografiden daha fazla olabilir. Bunun yanında küçük ve derinde olan bir enfarkt zengin nörolojik bulgular verse bile EEG normal olabilir. Ancak günümüzde görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler EEG'nin bu alandaki rolünü azaltmıştır.

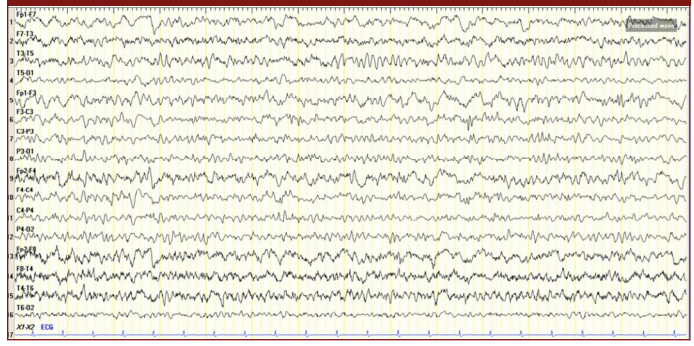
3. BİLİNÇ DURUMU DEĞİŞİKLİKLERİ: Nörogörüntülemede çok önemli ilerlemelere rağmen koma ve ensefalopatili hastalarda tanı ve prognoz belirlemede EEG halen vazgeçilmez öneme sahiptir. Komalı hastalarda ne görüntüleme ne de klinik tablo, talamokortikal fonksiyonlar hakkında EEG kadar bilgi vermez. Örneğin konvülzif fenomenin eşlik etmediği, konfüzyondan komaya kadar şuur bozukluğu ile karakterize bir klinik tablo olan non-konvülzif status epileptikus (NKSE) tablosunda EEG çekilmezse, hastada günlerce tanı ve tedavi gecikmesi yaşanabilir. Halbuki bu tanı akla geldiğinde çekilen EEG'de devamlı ya da çok sık tekrarlayan jeneralize veya fokal diken-dalga deşarjları saptanıp intravenöz medikasyon ile klinik tablo ve EEG'nin düzelmesi ile tanı konmuş olur (Şekil 21,22).

Şekil 21. Dört gündür yoğun bakımda koma tablosunda yatan 58 yaşında erkek hasta Kraniyal BT, Kontrastlı Kraniyal MR: Normal. Çekilen EEG'de nonkonvulzif status epileptikus tanısı düşünüldü.



4. METABOLİK, ENSEFALİT VE ENSEFALOPATİLER: EEG ensefalopati tablosunda da çok önemli bulgular sunar. Bilinç durumundaki bozukluğun ana EEG bulgusu yaygın yavaş-dalga aktivitesidir. EEG'deki yavaşlamanın derecesi hastanın mental durumu ile yakından ilgili olup, alfa frekansından hafif yavaşlamaya, sürekli delta aktivitesine kadar bir aralığa sahip olabilir. Akut ensefalopatilerde zengin bir nöropsikiyatrik klinik tablo ortaya çıkabildiği için EEG değişiklikleri hızlı tanıya gitmede oldukça yararlı bulgular gösterebilir. Creutzfeldt-Jacob hastalığı, hepatik ve üremik ensefalopatilerdeki trifazik dalga paterni tanı ve prognoz açısından yardımcıdır (Şekil 23,24). Subakut sklerozan panensefalit'de periyodik yavaş dalga paroksizimleri tanıya varmada önemli rol oynar (Şekil 25).

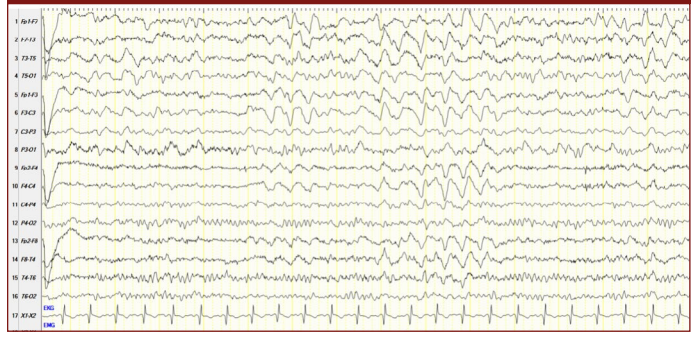
Şekil 22. İntravenöz Diazepam yapıldıktan 6 dakika sonra zemin aktivitesi normale dönmüş ve ardından hasta uyaranlara cevap vermiştir. Hastaya nonkonvulzif status epileptikus tanısı kondu.



Şekil 23. Hepatik ensefalopatideki tipik jeneralize, trifazik dalga deşarjları.



Şekil 24. Unutkanlık, yürümede dengesizlik şikayetleri ile gelen 58 yaşında kadın hastada Kraniyal MR'da Difüzyon kesitte sol hemisferde tipik kortikal kurdele belirtisi ve BOS bulguları ile Creutzfeldt-Jacob hastalığı tanısı alan hastanın EEG'sinde: Sol hemisferde daha belirgin, yaygın, 1-2 hz frekansında trifazik dalga deşarjları izlenmektedir.



5. HİPOKSİK-ANOKSİK BEYİN HASARLARI: Kardiyak arrest olsun veya olmasın hipoksi, oluşan serebral hasarın şiddeti ve prognozu hakkında EEG'de belirgin değişiklikler oluşturur. Tekrarlanan EEG çekimleri prognoz açısından faydalı bilgiler verir. Prognoz açısından kötü bulgular alfa koma, yüksek voltajlı teta ve deltalardan oluşan ve 2-10 sn'lik intervallerle ortaya çıkan bilateral senkron

boşalımlar ve periyodik paternlerdir. İlaçların neden olduğu akut santral sinir sistemi entoksikasyonları ve anestezik ilaçlara bağlı EEG bulguları ise yaygın hızlı aktiviteler ve serebral aktivitede baskılanmadır.

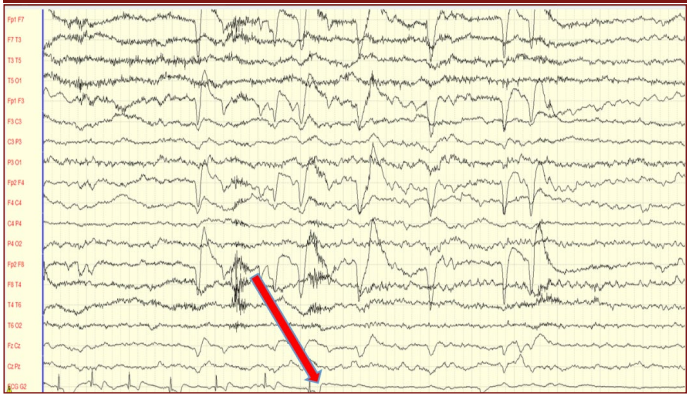
Şekil 25. Klinik tablosunda düşme atakları, kognitif bozukluk olan 17 yaşında erkek hastanın EEG'sinde NREM-II uykusunda, 5-6 saniyede bir tekrarlayan, bilateral, senkron, simetrik periyodik yavaş dalga paroksizmleri izlenmekte. Hastamız SSPE tanısı konduktan 6 ay sonra kaybedilmiştir.



6.UZUN SÜRELİ VİDEO EEG MONİTORİZASYON: Uzun süreli video-EEG monitörizasyonu, video ve EEG'nin senkron şekilde, kesintisiz olarak saatler veya günlerce hastadaki epilepsi nöbetleri ve ayırıcı tanısını yapmak için uygulanan bir incelemedir. Özellikle klinik değerlendirme, standart EEG sonrası tanısal güçlükler olan hastalarda, non-epileptik olayların tanısında ve dirençli epilepside cerrahiye aday hastaları belirlemede önemli bir yeri vardır.

7. NON-EPİLEPTİK OLAYLAR: Hastada yaşanan epizodik olayın epileptik olup olmadığına dair en ikna edici kanıt atak esnasında elektrografik olarak olayın kaydedilmesidir (iktal kayıt). Bu yüzden Psikojen non-epileptik nöbetler (PNEN), kardiyak senkop, hareket bozuklukları gibi durumların epilepsi ile ayırıcı tanısında video-EEG'nin tartışılmaz yeri vardır (Şekil 26).

Şekil 26. En alt satırdaki EKG elektrodunda, atak anında "asistoli" başlangıcı (kırmızı ok) görülmekte. Hasta bu esnada kendini kötü hissetiğini ifade etmektedir (hastamızda, yapılan kardiyak değerlendirmelerden sonra kardiyak pacemaker takılması uygun bulunmuştur).



8. BEYİN ÖLÜMÜ: Beyin ölümü klinik bir karar olup, EEG tanıyı destekleyici olarak kullanılabilir. Eğer standart çekimlerde 7 µV'da serebral aktivite elde edilemezse, sensitivite 2 µV'a kadar düşürülmelidir, gene aktivite yoksa, trase düz çizgi çiziyorsa bu bulgu beyin ölümünde tek başına yeterli olmasa da beyin ölümü için destekleyici bir bulgudur (Beyin ölümünde EEG kayıtları için teknik standartlar Tablo 2'de verilmiştir) (14).

Tablo 2. Beyin Ölümünde EEG Çekimi İçin Önerilen Teknik Koşullar

En az 8 saçlı deri elektrodu ve referans elektrodu kullanılmalı
Elektrotlar arası mesafe en az 10 cm olmalı
Elektrotlar arası empedans 100-10000 Ω olmalı
Yüksek frekans filtresi 30'dan düşük olmamalı, düşük frekans filtresi ise 1 hz'den yüksek olamamlı, zaman sabiti (TC) 0.3 olmalı
Yoğun bakımdaki cihaz artefaktları minimuma çekilmeli
Kayıt en az 30 dakika olmalı
Sensitvite 2'a kadar düşürülmeli.
Elektroserebral inaktivite şüpheli ise en az 4 saat sonra çekim tekrarlanmalı

Sonuç olarak unutulmamalıdır ki EEG tanıda yardımcı bir yöntemdir, kayıtlarda elde edilen veriler daima klinik işaret ve bulgular eşliğinde yorumlanmalı ve değerlendirilmelidir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Fisch and Spehlmann's *EEG primer : basic principles of digital and analog EEG.* Bruce J Fisch; Rainer Spehlmann. Amsterdam : Elsevier, cop. 2009
2. Acharya JN, Hani A, Cheek J, Thirumala P, Tsuchida TN. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 2: Guidelines for Standard Electrode Position Nomenclature. *J Clin Neurophysiol.* 2016 Aug;33(4):308-11.
3. Epilepsi Rehberi. Türk Nöroloji Derneği Epilepsi Çalişma Grubu Akpınar. Bingöl CA, editör. *Türk Nöroloji Derneği.* Ankara; 2007. S. 5-6.
4. Trojaborg W. EEG abnormalities in 5,893 jet pilot applicants registered in a 20-year period. *Clinical Electroencephalography,* 1992; 23(2):72-78. **[Crossref]**
5. Fountain NB, Kim JS, Lee SI. Sleep deprivation activates epileptiform discharges independent of the activating effects of sleep *J Clin Neurophysiol.* 1998 Jan;15(1):69-75 **[Crossref]**
6. D G Kasteleijn-Nolst Trenité. Photosensitivity in epilepsy. Electrophysiological and clinical correlates. *Acta Neurol Scand,* 1989;125:3-149
7. Lu Y, Waltz S, Stenzel K, et al. Photosensitivity in epileptic syndrome of childhood and adolescence. *Epileptic Disorders,* 2008; 10(2): 136-43. **[Crossref]**
8. Scollo-Lavizzari G, Pralle W, Radue EW. Comparative study of efficacy of waking and sleep recordings following sleep deprivation as an activation method in the diagnosis of epilepsy. *Eur Neurol.* 1977;15(3):121-123 **[Crossref]**
9. Delil S, Senel GB, Demiray DY, Yeni N. The role of sleep electroencephalography in patients with new onset epilepsy. *Seizure.* 2015 Sep;31:80-83 **[Crossref]**
10. Tartara A, Moglia A, Manni R, Corbellini C. EEG findings and sleep

deprivation. *Eur Neurol.* 1980;19(5):330-334 **[Crossref]**
11. Bora İ, Yeni SN. *EEG Atlası.* Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2012.
12. Wolf P, Goosses R. Relation of photosensitivity to epileptic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986;49: 1386-91 **[Crossref]**
13. Jabbari B, Russo MB, Russo ML. Electroencephalogram of asymptomatic adult subjects. *Clin Neurophysiol,* 2000;111(1):102-105. **[Crossref]**
14. Szurhaj W, Lamblin MD, Kaminska A, Sediri H; Société de Neurophysiologie Clinique de Langue Française. EEG guidelines in the diagnosis of brain death. *Neurophysiol Clin.* 2015 Mar;45(1):97-104. **[Crossref]**

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 13.2
EMG VE UYANDIRILMIŞ POTANSİYELLER

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 13.2.1
GİRİŞ

Nurten UZUN ADATEPE

DOI: 10.5152/831321

Giriş

Introduction

BÖLÜM HAKKINDA

Elektrofizyolojik incelemeler, nörolojik muayenenin devamıdır. Elde edilen bilgiler ile lezyonun olup olmadığı saptanır, lezyon lokalize edilir, hastalığın yaygınlığı, patofizyolojisi, kronisitesi, yaygınlığı, ağırlığı ve evresi belirlenir, prognoz hakkında bilgi edinilir ve tedaviye cevap ile iyileşme durumu takip edilir. Sinir ileti çalışmaları, ardı sıra uyarı incelemeleri, refleks incelemeler ve elektromiyografi, elektrodiagnostik incelemelerin en önemli kısımlarıdır ve ağırlıklı olarak, primer motor nöronları, duysal nöronları, spinal sinir köklerini, pleksusları, periferik sinirleri, nöromusküler bileşkeyi ve kasları kapsayan sinir sistemi hastalıklarının tanısında kullanılırlar. Ayrıca bu incelemeler, merkezi sinir sistemi kaynaklı hastalıklar hakkında direkt veya dolaylı olarak faydalı tanısal bilgiler verirler. Bu incelemelerin yanı sıra kalın miyelinli lifler ve arka kordon incelemeleri için somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller, spinotalamik yol incelemeleri için lazer uyarılmış potansiyeller, kortikospinal yol incelemeleri için motor uyarılmış potansiyeller, retinadan oksipital kortekse kadar uzanan görme yolları için görsel uyarılmış potansiyeller, sekizinci kranial sinirden işitme korteksine kadar uzanan işitsel yollar için beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller, motor yolların incelenmesi için de motor uyarılmış potansiyeller rutin elektromiyografi laboratuarlarında en sık kullanılan laboratuar yöntemleridir.

Anahtar kelimeler: Sinir ileti çalışmaları, refleks incelemeler, elektromiyografi, uyarılmış potansiyeller

ABOUT the CHAPTER

Electrophysiological examinations are a continuation of the neurological examination. With the information obtained, it is determined whether there is a lesion or not, the lesion is localized, the extent, pathophysiology, chronicity, prevalence, severity and stage of the disease are determined, information about the prognosis is obtained, and the response to treatment and recovery status are monitored. Nerve conduction studies, sequential stimulation examinations, reflex examinations and electromyography are the most important parts of electrodiagnostic examinations and are mainly used in the diagnosis of nervous system diseases involving primary motor neurons, sensory neurons, spinal nerve roots, plexuses, peripheral nerves, neuromuscular junction and muscles. In addition, these examinations provide directly or indirectly useful diagnostic information about diseases originating from the central nervous system. In addition to these examinations, somatosensory evoked potentials for thick myelinated fibers and posterior cord examinations, laser evoked potentials for spinothalamic tract examinations, motor evoked potentials for corticospinal tract examinations, visual evoked potentials for visual pathways extending from the retina to the occipital cortex, extending from the eighth cranial nerve to the auditory cortex. Brainstem auditory evoked potentials for auditory pathways and motor evoked potentials for examining motor pathways are the most frequently used laboratory methods in routine electromyography laboratories.

Keywords: Nerve conduction studies, reflex examinations, electromyography, evoked potentials

Nörolojik bilimler beyin, beyin sapı, omurilik, periferik sinirler, nöromusküler bileşke ve kas hastalıklarını inceleyen, teşhis ve tedavi uygulamalarını içeren tıp bilimi dallarıdır. Nörolojik bilimler pratiğinde ciddi bir laboratuvar arka planının yanı sıra pek çok başka tıp alanı ile de multidisipliner bir ilişki sürdürülmektedir. Günümüz tıbbının birçok bölümü elektronik biliminin gelişmelerinden faydalanarak bazı hastalıkların teşhisinde elektrofizyolojik incelemeleri kullanırlar. Kalp, kas, beyin ve göz gibi organların değişik bölümlerinden ortaya çıkan mikrovolt (μV) düzeyindeki elektriksel sinyaller, elektronik ve bilgisayar teknolojileri yardımıyla kaydedilebilmekte ve diğer yapılardan gelen biyoelektriksel sinyallerden ayıklanarak tek bir yapıya özel elektrik akımları olarak gösterilebilmekte ve

Nurten Uzun Adatepe

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: nuadatepe@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Uzun Adatepe N. Giriş. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 200-203. Cilt I.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

ölçülebilmektedir. "Elektrofizyoloji", doku ve organdaki canlılık ve işlevin ortaya çıkardığı biyoelektriğin ölçülmesi, "elektrodiagnostik", ölçülen bu biyoelektrikte görülen normalden sapmaların değerlendirilmesi yoluyla hastalıkların teşhisi, "elektronörofizyoloji" ise nöronların elektriksel fizyolojisinin incelenmesidir. Sinir sistemi içinde bu biyoelektriksel faaliyetler farklı anatomik yapılarda farklı elektrofizyolojik incelemeler kullanılarak gösterilebilir, ölçülebilir ve tanıya katkı sağlarlar. Örneğin kas, nöromusküler bileşke, periferik sinir ve sinir kökleri için iğne elektromiyografisi ve sinir ileti incelemeleri, kalın miyelinli lifler ve arka kordon incelemeleri için somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller, spinotalamik yol incelemeleri için lazer uyarılmış potansiyeller, kortikospinal yol incelemeleri için motor uyarılmış potansiyeller, retinadan oksipital kortekse kadar uzanan görme yolları için görsel uyarılmış potansiyeller, sekizinci kranial sinirden işitme korteksine kadar uzanan işitsel yollar için beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller, otonom sistem incelemeleri için sempatik cilt yanıtları ve R-R interval değişkenliği incelemeleri yapılır.[1]

Omurilik, kol ve bacaklar ile bedenin merkezi sinir sistemi ile bağlantısını sağlayan yapıdır, kol, bacak ve beden kaslarına hareket emrinin iletilmesi, bu bölgelerden kaynaklanan duysal bilgilerin (dokunma, ağrı, ısı) beyne iletilmesi ile idrar ve gaita kontrolünü sağlar. Periferik sinir sisteminde, omurilik üzerinden hareket bilgisinin hedef organlara ulaştırılması, ya da duysal bilginin beyne iletilmesi için omurilik ve beden bölümlerinin bağlantısını sağlayacak ilave kablolara ihtiyaç vardır. Bu sistem, hareket-motor sisteminin son ortak yoludur, duysal bilginin çevreden alınıp merkezi sinir sistemine ulaştırılması ve iç organların kontrol edilmesini sağlar. Sinir hücresi gövdesi, sinir hücresini hayatta tutan işlevlerin görüldüğü bölümdür. Hücre için gerekli enerjinin sağlanması, protein sentezi, bazı kimyasal maddelerin sentezi ve yıkımını sağlar, bu yapı, elektrik üretebilen, elektrik ile uyarılabilen ve elektriği iletebilen hücredir. Sinapslar ile, bilginin eksiksiz biçimde iletilmesi sağlanır. Sinir hücreleri işlevlerini elektrik üretip ileterek yani biyoelektriksel faaliyet ile gösterirler. Bu özellik, hücre içi ve dışı arasında farklı iyon yüklerinden kaynaklanır. İstirahat halinde bir sinir hücresi içinde pozitif yüklü K^+ iyonu ve negatif yüklü proteinler fazla, hücre dışında pozitif yüklü Na+ ve negatif yüklü Cl- iyonları fazladır. Bu durum istirahatte membranın iki yüzü arasında -70 mV'luk potansiyel farkını oluşturur. Aksiyon potansiyeli, sinir hücresinin kendisini ifade ettiği sinyaldir. Sinir hücresinin aksonu üzerinde iletilen aksiyon potansiyeli bir sonraki sinir hücresine veya kasa iletilerek ihtiyaç duyulan işlevin görülmesini sağlar. Bu olay periferik ve merkezi sinir sisteminde sinir iletimi için, kas lifi üzerinde de kas kasılması ve kuvvet oluşumu için kullanılır.[1-3]

Aksiyon potansiyeli oluşurken istirahat sırasındaki iyon paylaşımı değişir, hücre içine bol miktarda Na^+ girer, membran potansiyeli -40 mV olur (depolarizasyon). Depolarizasyonun ilerleyen dönemlerinde K^+ hücre dışına çıkar, sinir hücresinin tekrar istirahat haline dönmesi için (repolarizasyon) Na-K pompası yolu ile Na^+'un dışarı atılıp, K^+'un hücre içine alınması gerekir. Bu durumda sinir hücresi uyarılmayı bekliyordur, kendisine yetecek şiddette bir uyarı ile değişen iyon oranları sinir üzerinde yayılabilen aksiyon potansiyelinin tetiklenmesine yol açar. Elektrofizyoloji pratiğinde kaydedilen biyoelektriksel faaliyetin temelinde bu aksiyon potansiyeli yatmaktadır. Kullanılan cihazlar, aksiyon potansiyeli oluşumunu zamana göre kaydeden ve algılanabilir kılan düzeneklerdir ve bu cihazlar biyoelektriksel faaliyeti hücre dışından kaydederler.[1-3]

Hastanın değerlendirilmesi öykü, fizik muayene, nörolojik muayene ve yardımcı tanı yöntemlerinin (biyokimyasal incelemeler, görüntüleme, elektrofizyolojik incelemeler, genetik incelemeler, patolojik incelemeler gibi) gerekli durumlarda yapılması ile sağlanır. Sinir hücresinin olduğu her anatomik yapı ve yolun elektrofizyolojik incelemesi ya spontan olarak veya uygun bir uyarı verilerek verdiği yanıtın kaydı ile yapılır. Elektroensefalografi, polisomnografi, elektromiyografi, sinir ileti incelemeleri, refleks incelemeler, uyarılmış potansiyeller ve otonom testler bu incelemelerin birkaçıdır. Elektromiyografi ve sinir ileti incelemeleri, periferik sinirler ve çizgili kasların elektrik potansiyelinin incelenmesine dayanan nörolojik tetkik yöntemleridir. Sinir ileti incelemelerinde sinirlerin ne hızla iletim yaptığını hesaplar. Kasların üzerine yerleştirilen elektrotlarla ilgili sinire çok hafif bir elektriksel uyarım verilir. Elektromiyografide ise, çok ince özel iğneler kullanılır. Bu iğneler ile gerekli kaslara girilerek bu kasların biyoelektrik aktivitesi incelenir.

Elektrofizyolojik incelemeler nörolojik muayenenin devamıdır. Elde edilen bilgiler ile lezyonun olup olmadığı saptanır, lezyon lokalize edilir, hastalığın yaygınlığı, patofizyolojisi, kronisitesi, ağırlığı ve evresi belirlenir, prognoz hakkında bilgi edinilir ve tedaviye cevap ile iyileşme durumu takip edilir. Sinir ileti incelemeleri, ardı sıra uyarı incelemeleri, refleks incelemeler ve iğne elektromiyografi, elektrodiagnostik incelemelerin en önemli kısımlarıdır ve ağırlıklı olarak, primer motor nöronları, duysal nöronları, spinal sinir köklerini, pleksusları, periferik sinirleri, nöromusküler bileşkeyi ve kasları kapsayan periferik sinir sistemi hastalıklarının tanısında kullanılırlar. Ayrıca bu incelemeler, merkezi sinir sistemi kaynaklı hastalıklar hakkında direkt veya dolaylı olarak faydalı tanısal bilgiler verirler. [1]

Sonuç olarak, kısa bir tablo ile (Tablo 1) periferik ve merkezi sinir sisteminde lezyon yerine göre kullanılan elektrofizyolojik incelemeler ve bulgular özetlenmiştir.

Tablo 1. Periferik ve merkezi sinir sisteminde lezyon yerine göre kullanılan elektrofizyolojik incelemeler ve bulgular.

Lezyonun yeri	Elektrofizyolojik bulgular
Kas	İğne EMG: Fibrillasyon ve pozitif diken gibi denervasyon potansiyelleri. Kısa süreli düşük amplitüdlü polifazik motor ünit potansiyeller, miyotonik boşalımlar. Motor ve duysal sinir iletimi: Normal
Motor son plak	Tek lif EMG: Jitter artışı ve blok İğne EMG: Genellikle normal Motor ve duysal sinir iletimi: Normal Ardı sıra uyarım: Patolojik
Periferik sinir	İğne EMG: Fibrillasyon ve pozitif diken gibi denervasyon potansiyelleri. Lezyonun tipine göre değişerek, varsa reinnervasyon potansiyelleri. Geç devrede uzun süreli polifazik nörojenik motor ünit potansiyeller. Motor ve duysal sinir iletimi: Patolojik
Pleksus	İğne EMG: Fibrillasyon ve pozitif diken gibi denervasyon potansiyelleri. Lezyonun tipine göre değişerek, varsa reinnervasyon potansiyelleri. Geç devrede uzun süreli polifazik nörojenik motor ünit potansiyeller. Motor ve duysal sinir iletimi: Patolojik

Tablo 1. Periferik ve merkezi sinir sisteminde lezyon yerine göre kullanılan elektrofizyolojik incelemeler ve bulgular. (devamı)

Spinal kök	İğne EMG: Tutulan kökün innerve ettiği kaslarda fibrilasyon ve pozitif diken gibi denervasyon potansiyelleri. Geç devrede uzun süreli polifazik nörojenik motor ünit potansiyeller. Motor sinir iletimi: Genellikle normal Duysal sinir iletimi: Normal (eğer patolojik ise tanıyı gözden geçirin)
Ön boynuz	İğne EMG: Tutulan segmentin innerve ettiği kaslarda fibrilasyon ve pozitif diken gibi denervasyon potansiyelleri. Varsa fasikülasyon potansiyelleri. Geç devrede uzun süreli çok yüksek amplitüdlü polifazik nörojenik motor ünit potansiyeller (Dev motor ünit potansiyeller). Motor sinir iletimi: Genellikle normal Duysal sinir iletimi: Normal (eğer patolojik ise tanıyı gözden geçirin)
Piramidal yol	Motor uyarılmış potansiyeller: Patolojik Diğer uyarılmış potansiyeller: Normal İğne EMG: Normal Motor ve duysal sinir iletimi: Normal
Yan kordon (interme-dio-lateral)	İğne EMG: Normal Motor ve duysal sinir iletimi: Normal Uyarılmış potansiyeller: Normal Sempatik cilt yanıtları, R-R interval, otonom testler: Patolojik
Arka kordon	Somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller: Patolojik Diğer uyarılmış potansiyeller: Normal İğne EMG: Normal Motor ve duysal sinir iletimi: Normal
Spinotalamik yol	Lazer uyarılmış potansiyeller: Patolojik Diğer uyarılmış potansiyeller: Normal İğne EMG: Normal Motor ve duysal sinir iletimi: Normal
Görme yolları	Görsel uyarılmış potansiyeller: Patolojik Diğer uyarılmış potansiyeller: Normal İğne EMG: Normal Motor ve duysal sinir iletimi: Normal
Beyin sapı	Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller: Patolojik Göz kırpma refleksi: Patolojik İğne EMG: Tutulan kranial sinir innervasyonlu kaslarda denervasyon Diğer Uyarılmış potansiyeller: Tutulumun yerine göre patolojik

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Preston D C, *Shapiro B E. Electromyography and neuromuscular disorders*. Elsevier. Philadelphia. 2nd edition. 2005.
2. Baslo M B. *Membran potansiyelleri ve kayıtlanması. Klinik Nörofizyoloji,* EEG-EMG Derneği Yayın No:13, İstanbul, 2014.
3. Guyton A C, Hall J E, Zar fizyolojisi: Sinir ve Kas (Ünite 2), Çavuşoğlu H, Çağlayan Yeğen B, Çev, ed. *Tıbbi fizyoloji.* Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul: 2007: 45-91

BÖLÜM 13.2.2
SİNİR İLETİ İNCELEMELERİ VE REFLEKS İNCELEMELER

Ayşegül GÜNDÜZ

DOI: 10.5152/831322

Sinir İleti İncelemeleri ve Refleks İncelemeler

Nerve Conduction Studies and Reflex Studies

BÖLÜM HAKKINDA

Sinir ileti incelemeleri, nöromüsküler sistem hastalıklarını incelerken kullanılan en önemli iki inceleme yönteminden biridir. Bu amaçla, bazen tek başına kullanıldığı gibi sıklıkla iğne elektromiyografi ile birlikte kullanılır. Bu bölümde, elektrofizyoloji laboratuvarında en sık uygulanan yöntemlerden sinir ileti incelemeleri ve refleks incelemelerden bahsedilecektir.

Anahtar kelimeler: Sinir ileti incelemeleri, refleks incelemeler

ABOUT the CHAPTER

Nerve conduction studies are among the two most important examination methods for examining neuromuscular system diseases. For this purpose, it is sometimes used alone and often in conjunction with needle electromyography. This section will discuss nerve conduction studies and reflex studies, the most frequently used methods in the electrophysiology laboratory.

Keywords: Nerve conduction studies, reflex studies

Sinir İleti İncelemeleri

Sinir ileti incelemeleri, nöromüsküler sistem hastalıklarını incelerken kullanılan en önemli iki inceleme yönteminden biridir. Bu amaçla, bazen tek başına kullanıldığı gibi sıklıkla iğne elektromiyografi ile birlikte kullanılır. Sinir ileti incelemelerini yapabilmek için gereken cihazlar, kayıt elektrotları, amplifikatör, ekran, hoparlör ve stimulatördür.1 Depolama cihazlarının kullanımı opsiyoneldir.

Sinir ileti incelemeleri için gerekli ekipmanlar:

Kayıt elektrotları: İleti incelemeleri yapılırken yüzey ya da iğne elektrotları kullanmak mümkündür. Yüzey elektrotlarının çok farklı şekilleri vardır (örneğin, disk, bar, yüzük ya da tek kullanımlık). Bu tipte elektrotların avantajı, daha geniş yüzey alanından kayıt yapmalarıdır. Örneğin, kasın üzerine yerleştirildiğinde teorik olarak tüm motor üniteler-den kayıt yapabilir. Ağrıya neden olmaz. Ancak direnci düşürmek için elektrotları yerleştirmeden önce cildi temizlemek ve elektrotla cilt arasına iletkenliği arttıracak kremler uygulamak gerekir. Genellikle 1 cm çapında, kayıt alanı da 20 mm olan elektrotlar kullanılır.[2] İğne elektrot, küçük yüzey alanı nedeniyle daha küçük bir yarıçaptan kayıt sağlamakla birlikte jeneratöre yakınlık ve empedansın düşük olması gibi üstünlükleri vardır. Potansiyellerin yeniden elde edilebilirliği ve yüksek maliyeti, diğer dezavantajlardır.[3] İğne elektrotun daha invazif ve kısmen ağrılı olması, yüzey elektrotlarının uygulama kolaylığı ve güvenilirlikleri nedeniyle klinik pratikte sinir iletim kayıtlamalarında en sık yüzey elektrotları kullanılır. Zor ulaşılan, derin bölgeler gibi özel durumlarda iğne elektrotlar da tercih edilebilir.

Amplifikatörler: Biyolojik elektrik sinyaller, oldukça küçüktür. Mikrovolt ve milivolt büyüklüğünde olan biyolojik sinyalleri, ekranda görebilmek ya da kaydedebilmek için birkaç bin kat büyütmek gerekir. Bu durumda önerilen ilk yöntem, öne bir preamplifikatör kullanmak sonra birkaç adet amplifikatör kullanmaktır.[3] Amplifikatörler, ayrıca çevredeki biyolojik kökenli olmayan sinyalleri de iptal ederler.

Ekran: Bu amaçla, uzun yıllar boyu katot ışını tüpü içeren ekranlar kullanılmıştır. Artık

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Ayşegül Gündüz

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: aysegul.gunduz@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Ayşegül Gündüz. Sinir ileti incelemeleri ve refleks incelemeler. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 204-211. Cilt I.

pek çok merkezde dijital ekran, bu ekranların yerini almıştır. Katot ışını tüpü, elektron tabancası, yansıtıcı aparat ve şiddeti ayarlanabilen parlak ekran içerir. Elektron tabancası, katottan ekran üzerinde bir noktayı hedef alan yüksek hızlı elektron ışınları oluşturur. Katodun önünde negatif potansiyel taşıyan bir aparat vardır ve elektronların hızını kontrol eder. Elektronlar, bu aparatın içindeki küçük bir delikten geçer. İki yansıtma plakası sayesinde elektronlara yön verilir. Böylece elektronların parlak ekrana çarpması, fosforun hareketlenmesi ve ışık yayması sağlanır.[3]

Hoparlör: Elektrik sinyallerini, ses dalgalarına çeviren bir cihazdır. Genellikle kullanılan sürücü tipi, hareketli bobin elektrodinamik piston sürücüdür. Bu cihaz, havayı öne arkaya harekete ettiren bir piston gibi davranan hareketli bir diyaframdan oluşur. Potansiyelleri değerlendirirken morfolojinin değerlendirilmesinin yanısıra sesin de değerlendirilmesi uygun tanımlama için gereklidir. Her potansiyelin karakterisitik bir sesi vardır. Bir sonraki konuda da bahsedileceği üzere özellikle iğne elektromiyografi söz konusu olduğunda morfolojiden ziyade seslerin değerlendirilmesi önem taşır.[4] Ama sinir ileti incelemelerinde de özellikle dalganın varlığını ve yokluğunu dahi anlamak için sesi dinlemek önemlidir.

Stimülatör: Sinir aksiyon potansiyelleri, çeşitli uyarım modaliteleri ile elde edilebilir. En klasik yöntem, elektrik uyarımdır. Elektrik uyarım dışında, 'air-puff' uyarım[5] ya da manyetik uyarım ile periferik sinir üzerinden yanıt alınabildiği gösterilmiştir. Elektrik uyarım söz konusu olduğunda, katot ve anot, genellikle cilt üzerine yerleştirilir. Elektrik akım (yani, elektronların hareketi), pozitif yüklü iyonlara doğru olacaktır. Sinirin, katodun altındaki ekstrasellüler yüzü daha negatif; anodun altındaki yüzü daha pozitif olur. Katodun altındaki kısım eşik değere ulaşınca aksiyon potansiyeli oluşur. Klasik olarak, kare dalga elektrik uyarılar kullanılır. Bu uyarı tipinde, süre ve şiddet değişebilir. Genellikle, 50 µs altındaki sürelerin eşiği yüksek olan sinir liflerini uyaramayacağı kabul edilir. Başlangıç olarak, 0,1-0,2 ms ile başlanır ve yanıt elde edilemezse 1 ms'ye kadar arttırılır.

Temel prensipler

Sinir ileti incelemeleri yapılırken temel prensip ilgili siniri uyardığımız sırada sinirin inervasyon alanından kayıt yapmaktır. Duyusal sinir ileti incelemelerinde tam tersi de mümkün olmaktadır. Uyarı için 0,2 ms, kare dalga elektrik uyarı kullanılır. Düşük uyarı şiddeti ile başlanır ve en yüksek amplitüdlü potansiyel elde edilene kadar arttırılır. Yanıt elde edilemediği, durumlarda uyarı süresi 1 ms'ye kadar arttırılabilir. Burada temel prensip, sinir kılıfı içinde hemen tüm lifleri uyararak mümkün olduğunca çok aksiyon potansiyeli oluşturmak ve oluşan aksiyon potansiyellerinin toplamını ölçmektir. Yanıtları kaydedebilmek için aktif, referans ve toprak elektrotlar yerleştirilir. Aktif elektrot aynı zamanda anot, referans elektrot katot işlevindedir. Elde edilen potansiyel bu iki elektrot arasındaki potansiyel farkıdır. Ancak çevredeki gürültüyü (örneğin, elektrik ve diğer kaynaklardan köken alan artefaktları) silebilmek için her iki elektrotun toprak elektrot ile potansiyel farkı alınır. Çevreden gelen diğer artefaktları, yenmek için uygun filtre ayarları seçilmelidir.

Filtreler: Nörolojik dokulardan kaynaklanan deşarjların frekansı, 10 ve 20 kHz arasındadır. Bu aralığın dışında kalan aktiviteler nöral dokulardan gelmediği için analiz dışında bırakılmalıdır. Filtre, farklı kaynaklardan gelen aktiviteleri kayıtlardan temizleyebilir. Alt frekans (yüksek geçiş) filtresi, düşük frekanstaki elektrik aktivitesinin temizlenmesini sağlar; yüksek frekans (alt geçiş) filtresi, yüksek frekanstaki elektrik aktivitesinin temizlenmesini sağlar. Bir başka filtre, ekipmandan kaynaklanan elektrik aktivitesini temizlemek için kullanılan AC filtredir.

Artefaktlar: Artefaktlar, çevredeki sinir kaynaklı olmayan dokulardan, elektrik cihazlardan, cihazdaki eksiklerden, hareketten ve iyi temizlenmeyen cilt gibi artan empedanstan kaynaklanabilir. Bunlar arasında, en sık cihazla ilgili sorunlar artefakta neden olur. Uyarı artefaktlarını azaltmak için hem uyarı elektrotu hem de kayıt elektrotlarının altı iyi bir şekilde temizlenmelidir. Elektrotların altına yeteri kadar iletken krem konmalıdır. Toprak elektrot, uyarı ve kayıt elektrotların arasına yerleştirilir. Uyarı süresi ve şiddeti, supramaksimal yanıt elde edilecek şekilde ayarlanır.

Ölçüm: Elektroensefalografide olduğu gibi, yatay eksenin üstündeki yanıtlara negatif, altındaki yanıtlara pozitif denir. Dikey eksende her bir divizyonunun tekabül ettiği birim yükseklik (duyarlılık ya da sensitivite) mV ya da µV cinsinden belirlenir, yanıtın amplitüdünü (genlik) gösterir ve yapılan tetkikin tipine göre ayarlanmalıdır. Yatay eksen, birim zamana tekabül eder ve milisaniye cinsinden gösterilir. Patolojiler belirlenirken dikkat edilen özellikler, sinir ileti incelemelerinin tiplerine göre anlatılacaktır.

Motor, Duyusal ve Mikst Sinir İletim İncelemeleri

Motor Sinir İletim İncelemeleri

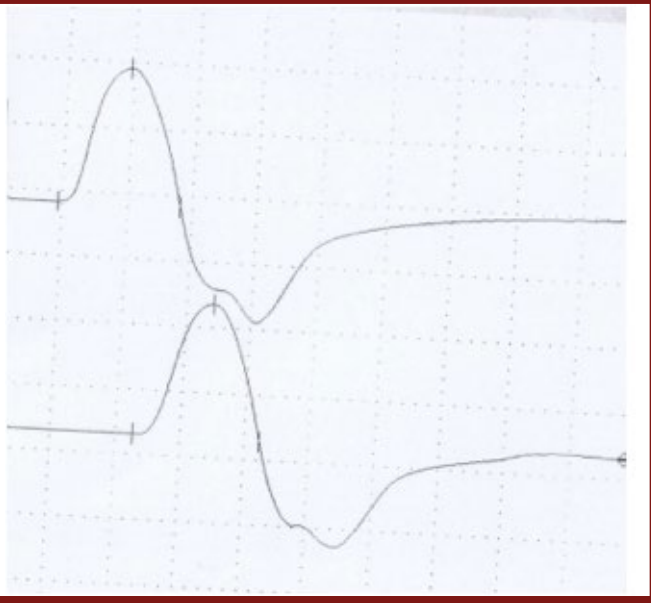
Motor sinir iletim incelemeleri, rutin elektrofizyolojik değerlendirme esnasında en önemli yöntemlerden birini oluşturur. Çünkü periferik sinire ait patolojileri göstermesinin yanı sıra nöromüsküler ileti bozukluğu, kas hastalıkları ya da ön kök/ön boynuz hastalıklarında da yardımcı olabilecek ipuçları verebilir.

İlgili sinir gövdesini uyarabilmek ve kayıt elektrotu yerleştirilebilecek kas yapısına ulaşabilmek koşuluyla hemen her kas-sinir çiftinden motor yanıt kaydı yapılabilir. Bu yanıta, birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) adı verilir. Bu yanıt, sinir uyarıldıktan sonra uyarım alanında ve kas üstüne yerleştirilen elektrotların kayıt alanında kalan kas liflerinin aksiyon potansiyellerinin toplamından oluşur. Bu nedenle, bu iki koşulda yapılabilecek hatalar, BKAP şeklini ve ölçülecek parametreleri belirler. Sinir uyarılırken, tüm liflerinin dolayısıyla tüm kas liflerinin uyarılması ve kayıt elektrodunun tüm kas liflerini kapsayacak şekilde yerleştirilmesi gerekmektedir.

Motor sinir iletim incelemelerinde, BKAP'ın şekli, amplitüdü, süresi, latansı ve iletim hızı değerlendirilir. Latans (başlangıç latansı), uyarı verilmesinden negatif tepenin başlangıcına kadar geçen süre (ms) şeklinde tanımlanır. Süre ise, negatif tepenin başlangıcından yeniden yatay ekseni kestiği zamana kadar geçen süre (ms) baz alınarak ölçülür. Amplitüd ya da genlik, negatif tepenin yüksekliği dikkate alınarak ölçülür. Negatif tepenin başlangıcından en yüksek olduğu yerde dikey eksende karşılık gelen değer BKAP genliğini verir. Doğru koşullar sağlandığında sağlıklı kişide BKAP, bifazik şekilde ve milivoltlar düzeyinde ölçülen genlikte olmalıdır. Motor sinir iletim incelemeleri, bir sinir trasesi üzerinde iki farklı yerden yapılarak aradaki mesafe ölçülür. Bu mesafe, başlangıç latansları arasındaki farka bölünerek sinir iletim hızı hesaplanabilir. Şekil 1'de sağlıklı bir insanda el bileğinde ve brakial fossa

üzerinden median sinir uyarımı sonrası elde edilen BKAP yanıtları görülmektedir.

Şekil 1. Üstte el bileği ve altta antekubital fossada median sinir uyarımı sonrası abduktör policis brevis kasından kayıtla elde edilen motor yanıtlar.[a]



[a]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Elektromiyografi Laboratuarı arşivinden alınmıştır.

Geleneksel olarak motor yanıtlar kayıt edilirken aktif yüzeyel kayıt elektrodu kasın göbek noktasına ve referans elektrot da sessiz noktaya (tendon) yerleştirilir. Böylece referans elektrotun, BKAP oluşumuna katkısı minimuma düşürülür. Bu yöntem, özellikle ektremite kaslarında daha tutarlı bir şekilde kullanılabilmektedir. Ancak orbikularis oküli, nazalis gibi yüz kaslarında geçerli olamayabilir. Ekstremite kayıtları için de belli istisnalar vardır. Örneğin, ulnar sinir uyarımı ile hipotenar bölge kaslarından kayıtla elde edilen motor yanıt çift tepeli olabilir. Bunun nedeni, abduktor digiti minimi ve altında yer alan palmaris brevis ya da volüm kondüksiyon ile interosseus kaslarından gelen yanıtların üst üste elde edilmesidir. Kayıt elektrotları yerleştirilirken çevresel kontaminasyondan kaçınmak önemlidir. Çevresel kontaminasyon, uyarım için özellikle popliteal fossa ya da aksilla gibi pek çok sinirin bir arada olduğu noktalarda sorun oluşturur. Ön kolda birkaç kas tabakası üst üste yerleşmiştir ve kayıt yapılmasını güçleştirir. Bazı özel durumlarda kayıt elektrotu olarak iğne elektrot kullanılabilir. Aktif ve referans elektrotun doğru noktalara yerleştirilebilmesi için kas tam olarak gevşek olmalıdır. Kasılma ve hareket, elektrot yerleştirilmesini ve dolayısıyla BKAP parametrelerini etkileyecektir.[6]

Elektrot büyüklüğü, BKAP parametrelerinde değişiklik oluşturabilen bir diğer teknik faktördür. Standarttan büyük çaplı elektrotlar yanıt genliklerin ortalama %10 oranında küçük olmasına neden olur,[7] ancak büyük elektrotlar kullanılması hekimler arası farkların azalmasını sağlar.8 Bununla birlikte, elektrot çapı değiştikçe latans ve BKAP şekli önemli ölçüde değişmez.[7]

Uyarım ve kayıt yerleri arasındaki mesafe uzadıkça genlik hafif düzeyde küçülür ve süre hafif düzeyde uzar. Ancak normal koşullarda genlikteki düşme, kısa segmentler için %30 ve uzun segmentler için %50'yi geçmemelidir. BKAP süresindeki uzunluğa bağlı uzama en fazla posterior tibial ve ulnar sinirlerde belirgindir, ancak %30'u geçmemelidir.[9]

Başka hatalar da, BKAP kayıtlarını bozabilir. Bu faktörler, ısı, frekans filtreleri ve uyarı şiddetinin doğru uygulanmaması ve uyarı yerinin doğru belirlenmemesidir. Motor sinir iletim incelemelerinde, doğru frekans filtresi 2 Hz – 10 KHz şeklindedir. Düşük frekans filtresinin yükseltilmesi, BKAP amplitüdünün ve tepe latansının kısalmasına, yüksek frekans filtresinin azaltılması ise başlangıç ve tepe latanslarının uzamasına neden olur.10 Soğuk, BKAP amplitütlerinin büyümesine, ileti hızının yavaşlamasına neden olur. Isı, el için 35°C ve ayak için 32°C'de tutulmalıdır. Yaş ve boy, BKAP parametrelerinde değişim oluşturan bireysel faktörlerdir.

Cihaz Ayarları

Frekans filtresi, 2 Hz – 10 KHz arasında olmalıdır. Duyarlılık ve süpürme zamanı doğru şekilde ayarlanmalıdır. Aynı sinir üzerindeki tüm uyarılar için aynı değerler kullanılmalıdır. Uyarı şiddeti, küçük değerden başlanıp arttırılır, BKAP genliğinde yükselme sağlanmayan şiddete ulaşıldığında %10-20 arttırma yapılır ve bu uyarım şiddetine 'supramaksimal' adı verilir.11 Maksimum BKAP genliğine ulaşılamadığı takdirde uyarım süresi de arttırılabilir. Başlangıç için uygun uyarım süresi 0,2 ms'dir.

Patolojik Tablolar

Bir motor sinirde akson kaybı olduğu durumda, lezyonun distalinden yapılan kayıtlarda ortalama 3-8 günler arasında lezyona en yakın noktadan proksimalde BKAP genliğinde düşme başlar ve bu düşme distale doğru ilerler.[11] İleti hızında yavaşlama olursa da bu hafif düzeydedir, uygun zamanda yapılan kayıtlarda genlikteki düşme belirgindir. Demiyelinizan tablolarda, distal latans uzaması, ileti hızında yavaşlama ve yanıt sürelerinde uzama olur. Ancak bulgular, lezyonun herediter ya da edinsel olmasına göre farklılık gösterir. Herediter hastalıklardaki yaygın ve homojen etkilenme, ileti hızlarında yaygın ve benzer yavaşlama yaparken; edinsel tablolardaki segmental demiyelinizasyon, ileti hızlarında eşit olmayan düzeyde yavaşlama, ileti bloğu ve temporal dispersiyon ile tanınır.

Duyusal Sinir İletim İncelemeleri

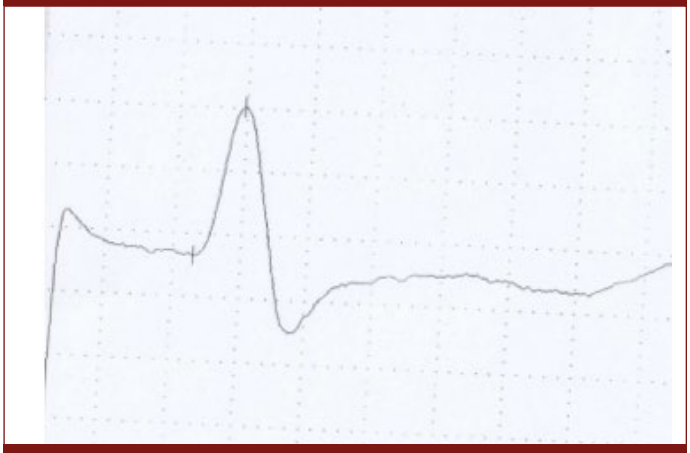
Duyusal iletim incelemeleri yüzeyel elektrotlar kullanılarak ilk olarak 1956 yılında yapılmıştır.[12] Bu yöntemle duyusal sinir aksiyon potansiyeli (DSAP) kaydedilir. Bu yöntem, BKAP ile karşılaştırıldığında; en büyük fark, DSAP'ın sinir gövdesi üzerinden kaydedilmesi ve incelenen sinirdeki geniş çaplı, miyelinli liflerin aksiyon potansiyelinin toplamından oluşmasıdır. Bu nedenle, genliği BKAP'tan oldukça küçüktür. Arada nöromüsküler bileşke olmadığı için iletim hızı ölçümleri kayıt yerinden uyarım yerine kadar olan mesafe ölçülerek yapılır. Ancak DSAP'lar daha küçük genliklidir, bu nedenle de mesafe uzadıkça temporal dispersiyon ve faz iptaline bağlı elde edilememeleri daha kolaydır.

Duyusal yanıtlar, antidromik ya da ortodromik teknik ile elde edilebilir. Ortodromik teknikte, uyarım distalden verilir ve kayıt proksimalden yapılır, fizyolojik iletim ile aynı yöndedir. Antidromik teknikte, uyarım proksimalden verilir ve kayıt distalden yapılır, fizyolojik iletim ile ters yöndedir.

Duyusal sinir iletim incelemelerinde DSAP'ın şekli, genlik, süre,

latansı ve iletim hızı değerlendirilir. Doğru koşullar sağlandığında sağlıklı kişide ortodromik yöntemle elde edilen DSAP trifazik, antidromik yöntemle elde edilen DSAP bifazik şekilde olmalıdır (Şekil 2). Latans, uyarı verilmesinden tepe noktaya kadar geçen süre (tepe latansı); yanıt süresi, negatif tepenin başlangıcından sonuna kadar geçen süre ve genlik, tepeden tepeye dikey eksende karşılık gelen büyüklük baz alınarak ölçülür. Uyarı yerinden kayıt noktasına kadar olan mesafe ölçülerek hız hesaplanabilir. Bazı yazarlar, ortodromik yönteme kıyasla antidromik yöntemle latansın uzun, ileti hızının yavaş, amplitüdlerin büyük olduğunu bildirmişlerdir.[1, 13]

Şekil 2. El bileğinde median sinir uyarımı sonrası ikinci parmak kaydı ile elde edilen duyusal yanıt.[a]



[a]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Elektromiyografi Laboratuarı arşivinden alınmıştır.

Rutin ileti incelemelerinde kullanılan yöntemler, kalın liflerle iletilen duyusal parametrelerin ölçülmesine olanak tanır. C ve A delta gibi ince lifler ile iletilen ağrı ve otonom fonksiyonlar, klasik ileti incelemeleri ile test edilemez.

Duyusal sinir iletim incelemelerini, yaş, cinsiyet, boy, ısı ve teknik faktörler etkiler. Duyusal iletim hızı, yenidoğanlarda erişkindeki seviyenin yarısındadır ve 5-8 yaşları arasında erişkin düzeylerine ulaşır, 20-55 yaşları arasında ise her dekatta 1m/s düşer. Alt ekstremitelerdeki bazı duyusal yanıtlar sağlıklı kişilerde özellikle 60 yaşından sonra elde edilemeyebilir. Uzun boy, latansların daha uzun, amplitüdlerin daha düşük elde edilmesine neden olabilir. Soğuk, aksiyon potansiyelinin daha uzun sürmesine ve dolayısıyla DSAP amplitüdünün daha büyük olmasına yol açar.14 Sıcakta ise, kanal aktivasyon ve deaktivasyonu daha hızlı olur ve genlikler küçülür.[1]

Duyusal sinir iletim incelemeleri yaparken özellikle uyarım artefaktı oluşturmaktan kaçınılmalıdır. Bundan kaçınmak için cilt üzerindeki direnç düşük olmalı; uyarı elektrotu, sinire mümkün olduğunca yakın yerleştirilmeli, maksimum büyüklükte DSAP oluşturacak en küçük akım şiddeti kullanılmalıdır. Kayıt elektrotları arasındaki mesafe olması gerekenden uzun tutulursa DSAP hatalı olarak çift tepeli görülebilir.

Cihaz Ayarları

Frekans filtresi, 20 Hz – 2 kHz arasında olmalıdır. Duyarlılık ve süpürme zamanı doğru şekilde ayarlanmalıdır. Aynı sinir üzerindeki tüm uyarılar için aynı değerler kullanılmalıdır. Uyarı şiddeti, küçük değerden başlanıp arttırılır. Başlangıç için uygun uyarım süresi 0,2 ms'dir. Uyarı ya da kayıt elektrotları yerleştirilirken çevresel kontaminasyondan kaçınmak önemlidir. BKAP incelemelerine kıyasla duyarlılık daha yüksektir (sağlıklı kişide genellikle 20-50 µV).[11]

Mikst Sinir İletim İncelemeleri

Sinir üzerindeki hem motor hem duyusal aksonlar birlikte uyarıldığında birleşik sinir aksiyon potansiyeli elde edilir. Bu teknikle motor ve duyusal lifleri olan bir sinir uyarılır ve ortaya çıkan aksiyon potansiyelleri sinir boyunca başka bir yerden kaydedilir. Sinir ortodromik olarak uyarılır ve sinir gövdesi üzerinden kayıt yapılır ve DSAP'a kıyasla daha büyük yanıtlar elde edilir. Duyusal fonksiyonlar hakkında bilgi gerektiğinde, karma çalışmalar DSAP'lerin yerini tutmaz. En çok kullanılan mikst sinir iletim incelemeler üst ekstremitede median ve ulnar sinirlerin palmar uyarımı ve tibial sinir medial plantar uyarımıdır.[1, 11]

Geç Yanıtlar

Geç yanıtlar, BKAP'dan sonra ortaya çıkan ve bir sinirin daha proksimal segmentlerini değerlendirmek için faydalı olabilen yanıtları tanımlamak için kullanılır. Birkaç tür geç yanıt vardır.

F-dalgaları

Motor sinir iletim incelemeleri sırasında, distal bir bölgede (örneğin, bilek veya ayak bileği) uyarımı, distale doğru ilerleyince doğrudan BKAP ile sonuçlanır. Aynı zamanda bu uyarı, proksimale doğru ilerleyerek ön boynuz hücrelerine ulaşıp aksiyon potansiyelleri üretir. Az sayıda ön boynuz hücresi bu aksiyon potansiyelleri tarafından depolarize edilebilir ve kasa geri yayılan ortodromik bir yanıt oluşturur. Bu yanıtlar, hemen her motor sinirin uyarılması ile elde edilir. Ancak ilk kayıtlar, ayak kaslarından elde edildiği için (F=foot dalgaları) ismi verilir. F dalgaları, BKAP oluştuktan belli bir süre sonra farklı latans ve konfigürasyonda ortaya çıkar (Şekil 3). F dalgaları, supramaksimal uyarımla elde edilir, en az 20 kayıt elde edilmesi önerilir. Genellikle farklı ön boynuz hücrelerinin aktivasyonu sonucu oluşmaları nedeniyle her bir F dalgasının konfigürasyonu farklıdır. Genliğin, motor yanıta kıyasla düşük olması nedeniyle duyarlılık 50-500 µV düzeyinde ayarlanmalıdır. Minimum ve maksimum latans ile persistans, ölçülebilir, ortalama latans ve ortalama genlik hesaplanabilir. Latans, ekstremitenin boyuna, ısısına, cinsiyet ve yaşa göre değişebilir. Genellikle üst ekstremitelerde 30 ms, alt ekstremitelerde 55 ms'yi geçmez.[1, 15, 16]

Cihaz Ayarları

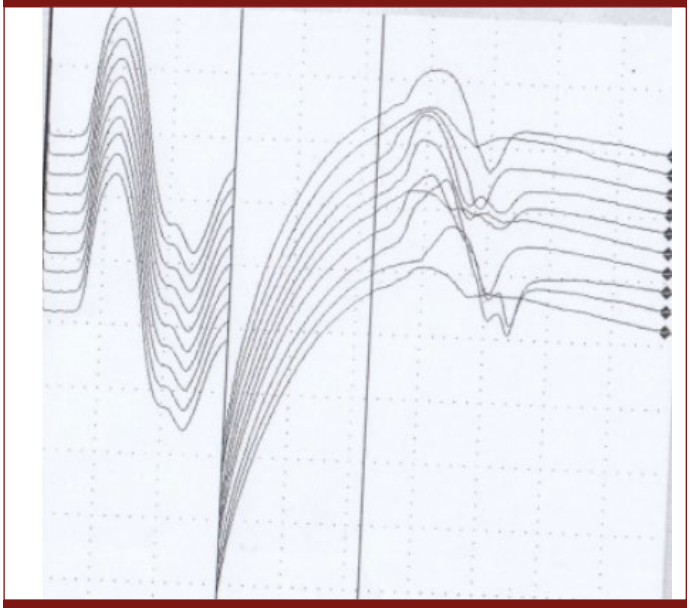
Frekans filtresi, 2 Hz – 10 kHz arasında olmalıdır. Duyarlılık ve süpürme zamanı doğru şekilde ayarlanmalıdır. Supramaksimal uyarı şiddeti kullanılır. Uygun uyarım süresi 0,1-0,2 ms'dir.

Patolojik tablolar

Guillain-Barre sendromunda olduğu gibi sinir köklerini veya proksimal sinir segmentlerini etkileyen demiyelinizan süreçlerde, standart motor sinir iletim incelemelerinde sinir ileti hızı yavaşlaması veya distal latans uzaması görülmeden önce F dalgası gecikmeleri izlenebilir. Akson hasarı olduğunda BKAP genlik düşmesi oluyorsa F dalgaları saptanamaz hale gelebilir. Fakat, F yanıtları

kas üzerinden elde edildiği için motor ünitenin herhangi bir noktasının etkilenmesi ile de (örneğin, motor nöron hastalığı, radikülopati gibi) değişebilir.[15, 16]

Şekil 3. El bileğinde median sinir uyarımı sonrası abduktör policis brevis kasından kayıtla elde edilen motor yanıt ve F dalgaları.[a]



[a]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Elektromiyografi Laboratuarı arşivinden alınmıştır.

A Dalgası

A dalgası (akson refleksi), kollateral dalları gelişmiş veya demiyelinizan aksonlardan kaynaklanabilen geç yanıtlardır. Distal sinir stimülasyonu ile antidromik olarak yayılan aksiyon potansiyelleri dalla karşılaşır veya efaptik olarak komşu aksona yayıldıktan sonra ortodromik olarak kasa geri döner. A dalgası, başlangıç latansı ve konfigürasyonu ile diğer geç yanıtlardan ayrılır (Şekil 4). Motor yanıttan sonra herhangi bir noktada ortaya çıkabilir, belli bir latansı yoktur, multipl olabilir, tekrarlanan serilerde tüm A dalgaları birbirlerine benzer.

Şekil 4. Distalde posterior tibial sinir uyarımı ile abduktor halucis kasından kaydedilen multipl A dalgaları.[a]



[a]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Elektromiyografi Laboratuarı arşivinden alınmıştır.

Cihaz Ayarları

Cihaz ayarları, F dalgaları ile aynıdır.

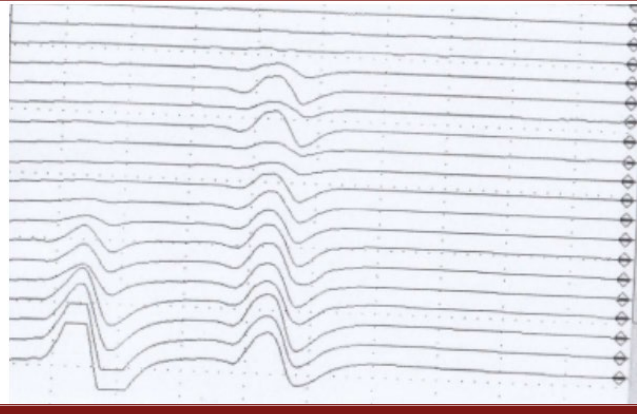
Patolojik tablolar

A dalgaları spesifik değildir ve herhangi bir nörojenik süreçte ortaya çıkar. Guillain-Barre sendromunun erken bir belirtisi olarak multipl A dalgaları da bildirilmiştir.[17] Özellikle posterior tibial sinir üzerindeki A dalgaları, sağlıklı bireylerde de görülebilir.

H-refleksi

Adını bu yanıtın özelliklerini tanımlayan Paul Hoffmann'dan alır. Monosinaptik gerilme refleksinin ölçümünü sağlayan geç yanıttır. Uzun süreli (1 milisaniye) ama hafif şiddette bir uyarı verilirse önce kas iğcikleri, sonra onları inerve eden duyusal lifler aktive olur. Uyarı, dorsal kök ganglionu boyunca proksimalde yayılır ve ön boynuz hücresine geçip ilgili kasta ölçülen ortodromik bir motor yanıt üretir. Uyarı seviyeleri maksimal veya supramaksimal seviyelere yükseltildiğinde, antidromik motor aksiyon potansiyelleri ile çarpışır ve H refleksi kaybolur. Genellikle alt ekstremite soleus kası kaydı ile elde edilir (Şekil 5). Ama üst ekstremitede fleksör karpi radiyalis kası kaydı ile sağlıklıların yaklaşık %75'inde elde edilebileceği bildirilmiştir, fasilitasyon sağlanırsa bu oran %100'e kadar çıkabilir.[1] Ayrıca biseps braki, abduktor policis brevis gibi kaslardan kayıtla elde edilebileceği de bildirilmiştir.[1]

Şekil 5. Popliteal fossadan posterior tibial sinir uyarımı sonrası soleus kası kayıtlı H refleksi yanıtları.



[a]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Elektromiyografi Laboratuarı arşivinden alınmıştır.

Cihaz Ayarları

Frekans filtresi, 2 Hz – 10 kHz arasında olmalıdır. Duyarlılık ve süpürme zamanı doğru şekilde ayarlanmalıdır. Uyarıma çok düşük uyarı şiddetleri ile başlanır ve yavaşça arttırılır. H refleksi, düşük uyarı şiddetlerinde (submaksimal) ortaya çıkarken motor yanıt ortaya çıkmaya başladıkça (supramaksimal uyarı şiddetlerinde) kaybolur. Uygun uyarım süresi 1 ms'dir.

Patolojik tablolar

H refleksi, en sık olarak, soleus kaydı ve posterior tibial sinir uyarımı ile elde edilir. Bu yanıt soleus H refleksi olarak isimlendirilir, siyatik sinir ve sakral pleksustaki S1 sinir köklerinin ve ilişkili periferik yolların bütünlüğünü değerlendirmek için kullanılır. Fleksör carpi radialis kaydı ve median sinir uyarımı ile elde edilen H refleksi, C7 kökünü değerlendirmek için kullanılabilir.[11]

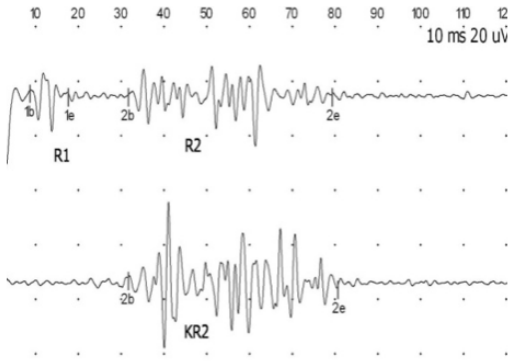
Refleks İncelemeler

Elektrofizyoloji laboratuvarında refleks yanıtlar, elektriksel, görsel, işitsel vb. uyarılar kullanılarak duyusal modalitelerin aktive edilmesi ve genellikle kaslardan motor yanıtların kaydedilmesiyle elde edilir. Klinik pratikte, H refleks yanıtlarıyla birlikte en sık kullanılan refleks inceleme göz kırpma refleksi olduğundan burada kısaca bahsedilecektir.

Göz Kırpma Refleksi

Spontan göz kırpma gün boyu hiç ara vermeden devam eden bir faaliyettir, parkinsonizm gibi bazı klinik tablolarda göz kırpma sayısı değişir ve bu bozuklukların klinik değerlendirmesinde kullanılabilir.[18-20] Ancak klinik nörofizyoloji laboratuvarında göz kırpma refleksi; trigeminofasiyal iletimin ve beyin sapındaki jeneratörlerin sağlamlığı/uyarılabilirliğinin değerlendirilmesi için kullanılır. En sık kullanılan uyarı, trigeminal sinirin oftalmik dalının supraorbital dalı üzerine uygulanan 0,2 ms elektriksel uyarıdır. Bunun dışında, görsel, işitsel ya da 'airpuff' gibi çeşitli uyarılar da göz kırpma refleksi oluşturabilir. Kayıtlar orbikularis okuli üzerinden yapılır. Supraorbital sinir uyarımı sonrası, yanıt iki ayrı bileşenden oluşur: erken ve aynı tarafta ortaya çıkan R1; geç ve iki taraflı ortaya çıkan, aynı zamanda klinik karşılığı olan R2. (Şekil 6).

Şekil 6. Supraorbital sinir uyarımı sonrası elde edilen göz kırpma refleks yanıtları: erken ve aynı tarafta ortaya çıkan R1; geç ve iki taraflı ortaya çıkan R2 yanıtları.[a]



[a]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Elektromiyografi Laboratuarı arşivinden alınmıştır.

Cihaz Ayarları ve Teknik

Aktif kayıt elektrotu, orbikularis okuli üzerine pupilin altına gelecek şekilde, referans kayıt elektrotu ise lateral kantusun üzerine yerleştirilir. Önce supraorbital bölgede duyusal eşik ya da R2 eşiği belirlenir. Uyarım şiddeti olarak eşik değerin beş katı kullanılır. Uygun uyarım süresi 0,2 ms'dir. En az beş kayıt yapılır. Habituasyonu engellemek için her bir uyarım arasında en az 30 saniye beklenmelidir. Yanıtlar, rektifiye edilir ve averajlanır. R1 yanıtının başlangıç latansı ve amplitüdü, R2 yanıtının başlangıç latansı, amplitüdü ve süresi ölçülür ve eğri altında kalan alanı hesaplanır.[1]

Patolojik tablolar

R1 pontin refleksidir, R2 ise muhtemelen pons ve lateral medulla dahil olmak üzere daha karmaşık bir yoldan iletilir. [21, 22] Bu yanıtların beyin sapı devreleri, küçük beyin sapı enfarktüsü olan 180 hastada yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir. [23] Trigeminal sinir uyarımı ile ortaya çıkan göz kırpma refleksi, trigeminal sinir, beyin sapındaki ilişkili yapılar ve fasiyal sinirin işlevini göstermek için iyi bir araçtır. Sinir iletim incelemelerindekine benzer şekilde demiyelinizan lezyonlarda latans uzaması görülür. Yanıt alınmaması, akson hasarı ya da yolak üstünde tam ileti bloğuna işaret edebilir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice.* New York, Oxford University Press, 2001.
2. Barkhaus PE, Nandedkar SD. Recording characteristics of the surface EMG electrodes. *Muscle Nerve.* 1994;17(11):1317-1323. **[Crossref]**
3. Nodera H, Kaji H. Principles of stimulation and recording. Peripheral Nerve Diseases. *Handbook of Clinical Neurophysiology.* Amsterdam, Elsevier, 2006: 123-138 **[Crossref]**
4. Okajima Y, Tomita Y, Ushijima R, Chino N. Motor unit sound in needle electromyography: assessing normal and neuropathic units. *Muscle Nerve.* 2000;23(7):1076-1083. **[Crossref]**
5. Kuwabara S, Mizobuchi K, Toma S, Nakajima Y, Ogawara K, Hattori T. "Tactile" sensory nerve potentials elicited by air-puff stimulation: a microneurographic study. *Neurology.* 2000;54(3):762-5. **[Crossref]**
6. Lateva ZC, McGill KC, Burgar CG. Anatomical and electrophysiological determinants of the human thenar compound muscle action potential. *Muscle Nerve.* 1996 ;19(11):1457-68. **[Crossref]**
7. Wee AS, Ashley RA. Relationship between the size of the recording electrodes and morphology of the compound muscle action potentials. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 1990;30(3):165-8.
8. Tjon-A-Tsien AM, Lemkes HH, van der Kamp-Huyts AJ, van Dijk JG. Large electrodes improve nerve conduction repeatability in controls as well as in patients with diabetic neuropathy. *Muscle Nerve.* 1996;19(6):689-95. **[Crossref]**
9. Schulte-Mattler WJ, Müller T, Georgiadis D, Kornhuber ME, Zierz S. Length dependence of variables associated with temporal dispersion in human motor nerves. *Muscle Nerve.* 2001;24(4):527-33. **[Crossref]**
10. Tankisi H, Burke D, Cui L, de Carvalho M, Kuwabara S, Nandedkar SD, ve ark. Standards of instrumentation of EMG. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(1):243-58. **[Crossref]**
11. O'Bryan R, Kincaid J. Nerve Conduction Studies: Basic Concepts and Patterns of Abnormalities. *Neurol Clin.* 2021;39(4):897-917.**[Crossref]**
12. Dawson GD. The relative excitability and conduction velocity of sensory and motor nerve fibres in man. *J Physiol.* 1956;131(2):436-51. **[Crossref]**
13. Chodoroff G, Tashjian EA, Ellenberg MR. Orthodromic vs antidromic sensory nerve latencies in healthy persons. *Arch Phys Med Rehabil.* 1985;66(9):589-91.
14. Tashjian EA, Ellenberg MR, Gross N, Chodoroff G, Honet JC. Temperature effect on antidromic and orthodromic sensory nerve action potential latency and amplitude. Arch Phys *Med Rehabil.* 1987 ;68(9):549-52.

15. Fisher MA, Hoffen B, Hultman C. Normative F wave values and the number of recorded F waves. *Muscle Nerve*. 1994;17(10):1185-9. **[Crossref]**
16. Fisher MA. AAEM Minimonograph #13: H reflexes and F waves: physiology and clinical indications. *Muscle Nerve*. 1992;15(11):1223-33. **[Crossref]**
17. Kornhuber ME, Bischoff C, Mentrup H, Conrad B. Multiple A waves in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*. 1999;22(3):394-9. **[Crossref]**
18. Karson CN. Spontaneous eye-blink rates and dopaminergic systems. *Brain*. 1983;106 (Pt 3):643-53. **[Crossref]**
19. Valls-Solé J. Electrodiagnostic studies of the facial nerve in peripheral facial palsy and hemifacial spasm. *Muscle Nerve*. 2007;36(1):14-20. **[Crossref]**
20. Agostino R, Bologna M, Dinapoli L, Gregori B, Fabbrini G, Accornero N, Berardelli A. Voluntary, spontaneous, and reflex blinking in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 200815;23(5):669-675. **[Crossref]**
21. Kimura J, Lyon LW. Orbicularis oculi reflex in the Wallenberg syndrome: alteration of the late reflex by lesions of the spinal tract and nucleus of the trigeminal nerve. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1972 Apr;35(2):228-233. **[Crossref]**
22. Ongerboer de Visser BW, Kuypers HG. Late blink reflex changes in lateral medullary lesions. An electrophysiological and neuro-anatomical study of Wallenberg's Syndrome. *Brain*. 1978;101(2):285-294. **[Crossref]**
23. Cruccu G, Iannetti GD, Marx JJ, Thoemke F, Truini A, Fitzek S, Galeotti F, Urban PP, Romaniello A, Stoeter P, Manfredi M, Hopf HC. Brainstem reflex circuits revisited. *Brain*. 2005;128(Pt 2):386-394. **[Crossref]**

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 13.2.3
ARDISIRA UYARI İNCELEMELERİ

Nurten UZUN ADATEPE

DOI: 10.5152/831323

Ardısıra Uyarı İncelemeleri

Repetitive Nerve Stimulation Studies

BÖLÜM HAKKINDA

Ardısıra uyarı incelemeleri, nöromusküler kavşağın anormal işlevini göstermek için kullanılır. Miyastenia Gravis tanısında sık kullanılan ve nöromüsküler kavşak bozukluğu için tek lif elektromiyografi pozitifliği gibi duyarlı olmamasına rağmen özgüllüğü yüksek olan elektrofizyolojik bir testtir. En sık, 2-3 Hz uyaranla, 4-5 uyarının bir tren olarak uygulanması ile ardısıra uyarı incelemesi gerçekleştirilir. Dekrement bulunursa paterni anlamak için 9-10 uyarım yapılması gereklidir. Ardısıra uyarı incelemesinde istirahat halinde ve istemli kası sonrasında motor yanıt amplitüdünü değerlendirmek önemlidir. İstirahat halinde motor yanıt amplitüdünü düşük bulup, yüksek frekanslı uyarım sonrasında elde edilen motor yanıt amplitüdünü istirahat halinden 2 kat veya daha fazla yüksek bulmak Lambert Eaton Miyastenik Sendrom tanısı için değerlidir. Lambert Eaton Miyastenik Sendrom tanısında 10 saniyelik maksimal kası sonrası tek uyarı da kullanılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Ardısıra sinir uyarımı, nöromüsküler kavşak bozuklukları, asetilkolin, Myasthenia Gravis

ABOUT the CHAPTER

Repetitive nerve stimulation studies are used to demonstrate abnormal function of the neuromuscular junction. It is an electrophysiological test that is frequently used in the diagnosis of Myasthenia Gravis and has high specificity, although it is not as sensitive as single fiber electromyography positivity for neuromuscular junction disorders. Most commonly, stimulation examination is performed consecutively by applying a train of 4-5 stimuli with a 2-3 Hz stimulus. If decrement is found, 9-10 stimulations are required to understand the pattern. It is important to evaluate the motor response amplitude at rest and after voluntary contraction in the follow-up stimulation examination. Finding the motor response amplitude at rest to be low and finding the motor response amplitude after high-frequency stimulation to be 2 times or more higher than at rest is valuable for the diagnosis of Lambert Eaton Myasthenic Syndrome. A single stimulation after 10 seconds of maximal muscle is also used in the diagnosis of Lambert Eaton Myasthenic Syndrome.

Keywords: Repetitive nerve stimulation, neuromuscular junction disorders, acetylcholine, Myasthenia

Gravis

Ardısıra uyarı incelemesi (repetitif sinir stimülasyonu), Miyastenia Gravis (MG) tanısında sık kullanılan ve nöromüsküler kavşak bozukluğu için tek lif elektromiyografi pozitifliği gibi duyarlı olmamasına rağmen özgüllüğü yüksek olan elektrofizyolojik bir testtir. Ardısıra uyarı incelemesinde düşük frekansla (<5 Hz) gelen her yeni impulsta presinaptik asetilkolin salınımı giderek azalır. Uyarılar 200 ms'de birden hızlı (>5 Hz) geldiğinde ise kalsiyum hücre içinde birikir, böylece kalsiyuma bağlı olan presinaptik asetilkolin salınması artar (fasilitasyon). [1, 2]

Düşük frekanslı ardışık sinir uyarımında amaç, değişik patolojilere bağlı olarak bozulmuş olan iletiyi fizyolojik bir faktörü ekleyerek daha da bozmaktır. Fizyolojik olay; her yeni gelen impulsta presinaptik asetilkolin salınımının giderek azalmasıdır. Normalde emniyet faktörü geniş olduğundan her EPP bir aksiyon potansiyeli oluşturabilir ve BKAP'lar aynı kalır. MG'de emniyet faktörü azaldığından salgılanan asetilkolin miktarı azaldıkça bazı kavşaklarda EPP artık aksiyon potansiyeli oluşturamaz ve BKAP amplitüdü azalır. (Şekil 1). [1-3]

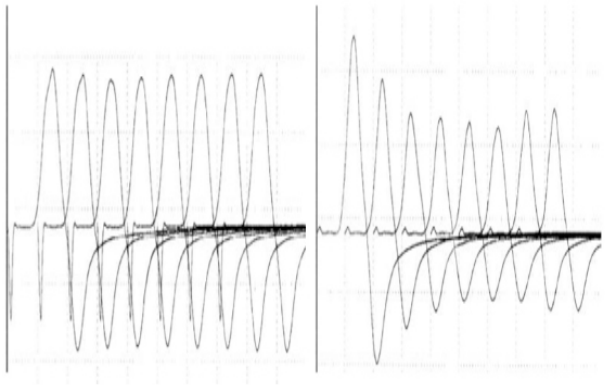
CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Nurten Uzun Adatepe

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: nuadatepe@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Uzun Adatepe N. Ardısıra uyarı incelemeleri. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 212-215. Cilt I.

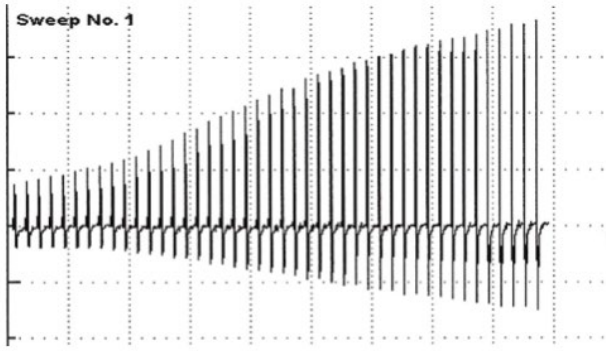
Şekil 1. Solda normal, sağda ise miyastenik hastada düşük frekanslı sinir uyarımları ile dekrementi gösteren ardısıra uyarı incelemeleri.[a]



[a]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Elektromiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

Yüksek frekanslı ardışık sinir uyarımında amaç, nöromüsküler kavşakta çeşitli patolojilere bağlı olarak bozulmuş olan iletiyi fizyolojik bir olaydan yararlanarak düzeltmektir. Fizyolojik olay; uyarılar 200 ms'de birden hızlı (>5 Hz) geldiğinde kalsiyumun hücre içinde birikmesi, böylece kalsiyuma bağlı olan presinaptik asetilkolin salınmasının artmasıdır (fasilitasyon). Normalde zaten her kavşakta aksiyon potansiyeli oluşmuş olduğu için BKAP amplitüdünde artma olmaz. Lambert Eaton Miyastenik Sendrom (LEMS) ve botulizmde, asetilkolin azlığı nedeniyle aksiyon potansiyeli oluşamamış olduğundan bazı kavşaklarda salınan asetilkolin miktarı artınca aksiyon potansiyeli oluşur ve BKAP amplitüdü artar. (Şekil 2). [1-3]

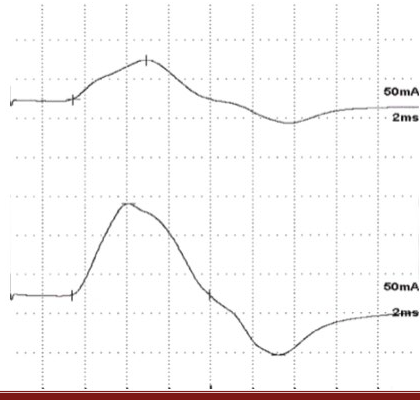
Şekil 2. Lambert Eaton Miyastenik Sendromlu bir hastada yüksek frekanslı uyarı ile belirgin inkrement görülmektedir.[a]



[a]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Elektromiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

Bir sinir üzerinde ardısıra uyarı incelemesine başlamadan önce diğer bozuklukları dışlamak için rutin motor ve duyusal sinir iletim çalışmalarını gerçekleştirmek önemlidir. Ardısıra uyarı incelemesi, nöromusküler kavşağın anormal işlevini göstermek için kullanılır. En sık, 2-3 Hz uyaranla, 4 uyarının bir tren olarak uygulanması ile ardısıra uyarı incelemesi gerçekleştirilir. Dekrement bulunursa paterni anlamak için 9-10 uyarım yapılması gereklidir. Dekrement saptanmazsa 9-10 uyarıma gerek yoktur. Ardısıra uyarı incelemesinde istirahat halinde ve istemli kası sonrasında BKAP amplitüdünü değerlendirmek önemlidir. İstirahat halinde BKAP amplitüdünü düşük bulup, yüksek frekanslı (15-50 Hz) uyarım sonrasında elde edilen BKAP amplitüdünü istirahat halinden 2 kat veya daha fazla yüksek bulmak LEMS tanısı için değerlidir. LEMS tanısında 15-20 Hz frekansa tekabül eden 10 saniye maksimal kası sonrası tek stimulasyon da kullanılmaktadır (kısa egzersiz testi). (Şekil 3). [1-3]

Şekil 3. Lambert Eaton Miyastenik Sendromlu bir hastada üst trasede istirahat halinde median sinir uyarımı ile bilek seviyesinden elde edilen düşük amplitüdlü, alttaki trasede ise 10 sn maksimal kası sonras yanıt amplitüdünde belirgin artış görülmektedir.[a]



[a]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Elektromiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

Klinik Pratikte Ardısıra Uyarı İncelemesi Uygulama Önerileri (American Association Of Electrodiagnostic Medicine, AAEM 2000).

A) - Ardısıra uyarı incelemesi, semptomatik kası içine alacak şekilde yapılmalıdır.

- MG'deki anormallik en az 1 kasta görülmeli, tekrarlanabilir özellikte olmalı, 1. ile 4 veya 5. uyarı amplitüdü karşılaştırıldığında %10 dekrement varlığı saptanmalıdır.

- LEMS'te görülen anormallik, tekrar edilebilir özellikte egzersiz sonrası amplitüd artışının egzersiz öncesi bazal amplitüdü ile karşılaştırıldığında en az %100 olması ile düşünülebilir.

Ardısıra uyarı incelemesi testi için önerilen koşullar şunlardır:

a. Antikolinesteraz tedavi mümkünse testten 12 saat önce kesilmeli.

b. Mümkün olduğunca ekstremitenin immobilizasyonu sağlanmalı.

c. İki-5 Hz uyarı frekansı kullanılmalı.

d. Bazal ve egzersiz sonrası veya posttetanik 2-5 Hz sinir uyarımı, 30 saniye ile 1 dakika düzenli aralıklarla ve 5 dakikaya kadar sürdürülecek şekilde yapılmalıdır.

e. Kayıt bölgesinde cilt ısısı mümkün olduğu kadar 35 °C 'ye yakın tutulmalıdır

B) Eğer ardısıra uyarı incelemesi normal ve nöromusküler kavşak anormalliğinden ciddi şüphe duyuluyorsa en az 1 semptomatik kasta tek lif elektromiyografi yapılmalıdır. Tek bir kas tek lif elekt-

romiyografi de normalse, klinik olarak nöromusküler kavşak hastalığı şüphesi yüksekse kasta ikinci bir kas çalışılmalıdır.

C) Eğer hastanın çok hafif veya yalnızca oküler semptomları varsa ve ardısıra uyarı incelemesinin normal bulunacağına inanılıyorsa veya ardısıra uyarı incelemesi konfor problemine yol açacaksa tek lif elektromiyografi ilk test olarak bu hastalara uygulanabilir. Tek lif elektromiyografi laboratuvarın yapabileceği bir test ise rdısıra uyarı incelemesinden daha duyarlı olması nedeniyle ilk test olarak ta kullanılabilir. Rutin iğne EMG ve sinir ileti çalışmaları MG ve LEMS dışındaki hastalıkları dışlamak için gerekli olabilir.[4]

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Güngör Tuncer Ö. *Anti-MUSK antikor pozitif hastalarda ardışık sinir uyarım testi ile yüz ve ekstremite kaslarının yanıtlarının değerlendirilmesi.* İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü [Yüksek Lisans Tezi.] 2013.
2. Oh SJ, Hatanaká Y, Hemmi S, Young AM, Scheufele ML, Nations SP ve ark. Repetitive nerve stimulation of facial muscles in MuSK antibody positive myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2006; 33:500-504. **[Crossref]**
3. Preston DC, Shapiro BE. *Repetetive Nerve Stimulation. Electromyography and neuromuscular disorders*. Elsevier. Philadelphia. 2nd edition. 2005.
4. AAEM Quality Assurance Committee, American Association of Electrodiagnostic Medicine. Practice parameter for repetitive nerve stimulation and single fiber EMG evaluation of adults with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: summary statement. *Muscle Nerve* 2001; 24:1236-1238. **[Crossref]**

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 13.2.4
İĞNE ELEKTROMİYOGRAFİSİ

Nurten UZUN ADATEPE

DOI: 10.5152/831324

İğne Elektromiyografisi

Electromyography

BÖLÜM HAKKINDA

İğne elektromiyografisi, iskelet kaslarının istirahat ve kasılma sırasındaki biyoelektriksel faaliyetinin iğne elektrodlar ile kaydedilmesi işlemidir. Motor ünite, bir ön boynuz hücresi, aksonu ve o motor nöron tarafından innerve edilen tüm kas lifleri olarak tanımlanır. Motor ünite potansiyellerinin ölçülebilir parametreleri vardır. Bir motor ünite EMG'de incelenen temel yapıdır. İğne elektromiyografi çalışmaları genellikle dört bölümde incelenir; giriş aktivitesi, kasın istirahat durumunda incelenmesi, motor ünite analizi ve katılımın değerlendirilmesi. Kasa giriş aktivitesi ve kasın istirahat aktivitesi inceledikten sonra, motor ünite potansiyeli süresi, amplitüdü, faz sayısı analiz edilir. Alt motor nöron ve aksonuna ait hastalıklar yani nörojen tutulumlar ile kas lifi harabiyeti ile seyreden hastalıklar yani miyojen tutulumlar, motor ünite potansiyellerinin bu parametrelerini değiştirirler. Tek lif elektromiyografi ise genellikle motor son plak etkilenmesi düşünüldüğü zaman yapılan bir incelemedir. Motor son plak işlev bozukluğunu gösteren en hassas yöntemdir. Ayrıca aksonal dejenerasyon ve rejenerasyon / reinnervasyon sürecinde, yeni oluşan sinir-kas bağlantısında motor son plaklar tek lif elektromiyografi incelemesinde işlev bozukluğu gösterirler.

Anahtar kelimeler: Elektromiyografi, motor ünite aksiyon potansiyeli, tek lif elektromiyografi

ABOUT the CHAPTER

Needle electromyography is the process of recording the bioelectrical activity of skeletal muscles during rest and contraction with needle electrodes. A motor unit is defined as an anterior horn cell, its axon, and all muscle fibers innervated by that motor neuron. Motor unit potentials have measurable parameters. A motor unit is the basic structure examined in needle electromyography. Needle electromyography studies are generally examined in four sections; input activity, examination of the muscle in its resting state, motor unit analysis and evaluation of involvement. After examining the muscle entry activity and the resting activity of the muscle, motor unit potential duration, amplitude, and number of phases are analyzed. Diseases of the lower motor neuron and its axon, that is, neurogenic involvements, and diseases that progress with muscle fiber destruction, that is, myogenic involvements, change these parameters of motor unit potentials. Single fiber electromyography is an examination usually performed when motor endplate involvement is considered. It is the most sensitive method to indicate motor end plate dysfunction. In addition, during the process of axonal degeneration and regeneration / reinnervation, motor endplates in the newly formed nerve-muscle connection show dysfunction in single fiber electromyography examination.

Keywords: Electromyography, motor unit potential, single fiber electromyography

İğne elektromiyografisi, iskelet kaslarının istirahat ve kasılma sırasındaki biyoelektriksel faaliyetinin iğne elektrodlar ile kaydedilmesi işlemidir. Bir kas kasılmasının kuvvetini ekstrafüzal kas lifleri sağlar. İstirahatte bu lifler gevşektir, hücre içi istirahat potansiyeli de ortalama -80 uV civarındadır. Kas lifini saran plazma membranına sarkolemma denir. Motor sinirden gelen aksiyon potansiyelleri nöromüsküler bileşkede sinaps yaptıktan sonra sarkolemma boyunca yayılır. Sarkolemmanın kas lifleri içine doğru t-tübülleri denilen uzantıları vardır. T-tübüllerinin depolarizasyonu sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınmasına neden olur. Kalsiyum salınması ile aktin-miyozin ünitesi kısalır, sonuçta kas kasılması meydana gelir. [1-4]

Motor ünite, bir ön boynuz hücresi, aksonu ve o motor nöron tarafından innerve edilen tüm kas lifleri olarak tanımlanır. Bir motor ünite EMG'de incelenen temel yapıdır. Kişi kasını kasmaya başlayınca ilk ateşlenen motor üniteler en küçüklerdir. Kasılma arttırıldıkça düzenli bir şekilde eşikleri daha yüksek olan daha büyük motor üniteler katılırlar.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Nurten Uzun Adatepe

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: nuadatepe@iuc.edu.tr

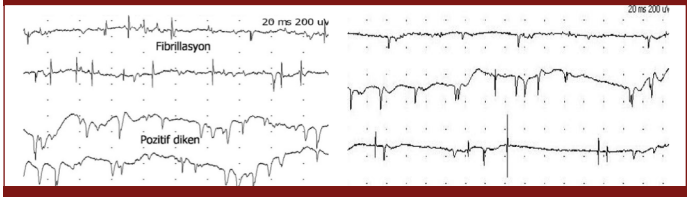
Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Uzun Adatepe N. Elektromiyografi. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 216-220. Cilt I.

EMG çalışmaları genellikle dört bölümde incelenir; Giriş aktivitesi, kasın istirahat durumunda incelenmesi, motor ünite analizi ve katılımın değerlendirilmesi. [1-4]

İstirahat halindeki sağlıklı kaslarda iki çeşit fizyolojik aktivite kaydedilir. Bunlardan ilki giriş aktivitesidir. Bu aktivite, iğne elektrodun uyarılabilir bir doku içerisinde olduğunu gösterir. İğnenin kas içinde hareketi ile başlar, hareket sonlandıktan sonra kısa bir süre devam edip sonlanır. *Normal giriş aktivitesi* birkaç yüz milisaniye devam eder, iğne hareketi süresini az aşar. Kas liflerini delerken iğne ucunun yol açtığı fiziksel depolarizasyon sonucunda oluştuğu sanılmaktadır. Artmış giriş aktivitesi denervasyondan daha önce var olabilir. İğne girişinde 300 milisaniyeyi aşan bir elektriksel aktivite, artmış kabul edilir. Giriş aktivitesinin alınmaması ise incelenen kasın yağ ya da bağ dokusuna dönüşümünü işaret eder. [1-4]

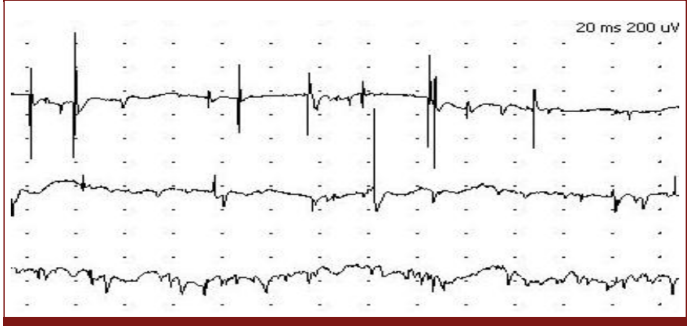
İstirahat halindeki diğer bir fizyolojik aktivite motor son plak aktiviteleridir. Bunlar, iğnenin ucunun motor son plak bölgesine geldiğinde izlenen, düşük amplitüdlü elektronegatif salınımlar şeklinde olan son plak gürültüsü ve son plak dikenleridir. Sağlıklı kasta eğer iğne son plak bölgesinde değilse hiçbir spontan aktivite olmamalıdır. İğne son plak bölgesindeyse, pozisyonu değiştirilmelidir çünkü buradan kas hakkında bilgi edinilemez, ayrıca bu pozisyon hasta için çok ağrılı olabilir. Denervasyon potansiyellerinden ayrılabilmeleri açısından son plak dikenleri tipik olarak bifaziktirler ve negatif sapmayla başlarlar. İstirahat halinde kaydedilen patolojik spontan aktiviteler, kas lifi veya sinir kökenli olabilir. Kas lifi kökenli olanlar pozitif diken ve fibrilasyon potansiyelleri, miyotonik boşalımlar ve kompleks repetitif boşalımlar, sinir kökenli olanlar ise fasikülasyon, miyokimi ve nöromiyotonik boşalımlardır.[1-4] (Şekil 1)

Şekil 1. Fibrilasyon ve pozitif diken potansiyelleri.[a]



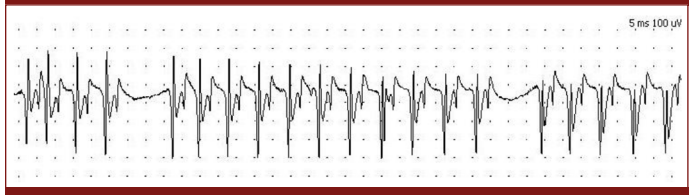
[a]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Elektromiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

Şekil 1. Fibrilasyon ve pozitif diken potansiyelleri.[a]



[a]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Elektromiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

Şekil 3. Kompleks repetetif deşarjlar.[a]



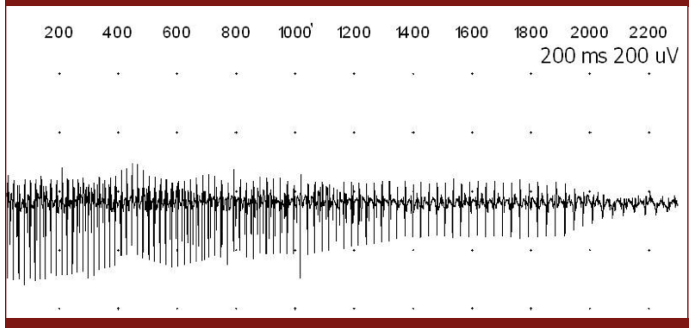
[a]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Elektromiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

Şekil 4. Miyokimik deşarjlar.



[a]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Elektromiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

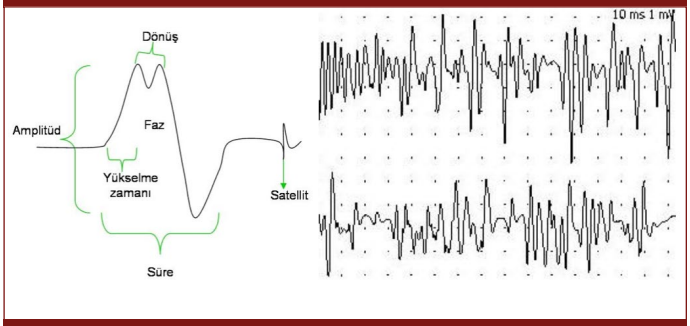
Şekil 5. Miyotonik deşarj.[a]



[a]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Elektromiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

Kasa giriş aktivitesi ve kasın istirahat aktivitesi inceledikten sonra, motor ünite analiz edilir. İğne incelemesinin bu bölümünde hastadan hafif şekilde kasını kasması istenir. İstemli kası sırasında kaslardan motor ünite potansiyelleri kaydedilir. İstemli kası sırasında ateşlenen motor üniteye ait kas liflerinden, iğne elektrodun görüş alanı içinde kalanların oluşturduğu aksiyon potansiyelinin toplamı motor ünite potansiyeli olarak adlandırılır. Motor ünite potansiyellerinin ölçülebilir parametreleri vardır (Şekil 6). Potansiyelin temel çizgiyi terk ettiği nokta ile tekrar temel çizgiye döndüğü nokta arasında geçen zaman motor ünite potansiyelinin süresi, en yüksek elektronegatif tepe ile en derin elektropozitif çukur arasındaki potansiyelin genliği motor ünite potansiyelinin amplitüdü, temel çizginin iki tarafında kalan kısımlarının sayısı faz sayısı olarak adlandırılır. [1-4]

Şekil 6. Motor ünite potansiyellerinin parametreleri ve normal motor ünit potansiyeller.[a]



[a]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Elektromiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

Motor ünit potansiyel amplitüdü, lif yoğunluğunu temsil eder. Motor ünitelerin amplitüdü *normal, artmış veya azalmış* olabilir. Konsantrik iğne ile amplitüd birkaç yüz mikrovolt ile birkaç milivolt arasında değişir. Reinnervasyonda, örneğin nöropatik yaralanmalardan aylar sonra, motor ünitelerin amplitüdünde artma görülebilir. Amplitüd azalması ise miyopatilerde gözlenebilir. Motor üniteler, gerekli kuvveti üretmek için sıra ile kasıya katılırlar. Hafif kası şiddetinden yükseklere çıkıldıkça ateşlenen motor ünitelerin sayısı ve ateşlenme frekansları artar, cihazın ekranı dolmaya başlar; tam kasıda ise ekran motor ünite potansiyelleri ile dolar ve izoelektrik çizgi seçilemez. Alt motor nöron ve aksonuna ait hastalıklar yani nörojen tutulumlar ile kas lifi harabiyeti ile seyreden hastalıklar yani miyojen tutulumlar, motor ünite potansiyellerinin bu parametrelerini değiştirirler. [1-4]

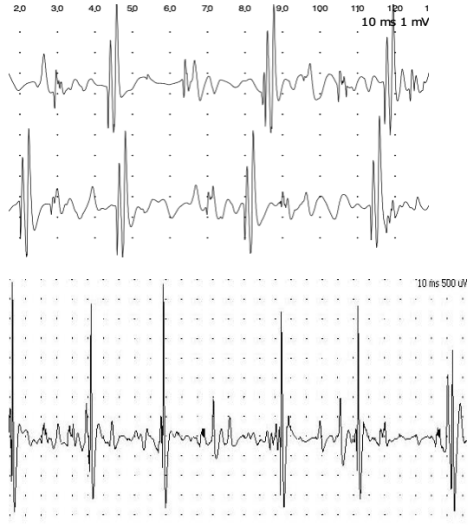
Nörojenik bir tutulumda, istirahatte denervasyon potansiyelleri kaydedilir. Alt motor nöron ve/veya aksonu dejenere olduğu için innerve ettikleri kas lifleri denerve kalmışlardır. Bu durum, işlevsel motor ünite sayısını azaltarak motor ünitelerin kasıya katılımında boşluklar yaratacak, interferens paternini seyreltecektir. Sağ kalan motor ünitelere ait kas içi terminal aksonlar filizlenerek, denerve kalmış kas liflerini yeniden innerve edecek yani kollateral filizlenme ile reinnervasyon sağlanacaktır. Reinnervasyon yapan bu motor ünite alanında kas lifleri yoğunlaştığı için bu motor ünitenin potansiyeli daha yüksek amplitütlü, uzun süreli ve polifazik olacaktır. [1-4] (Şekil 7)

Miyojenik bir tutulumda, kas içi terminal aksonların haraplanması veya motor son plak bölgesinde fokal kas lifi harabiyeti yüzünden denervasyon potansiyelleri, kas lifi membranında eksitabilite artışı ile seyreden kas hastalıklarında miyotonik boşalımlar kaydedilir. Kas hastalıklarında motor üniteler rasgele kas lifi kaybetmekte; bu nedenle tek bir motor ünitenin hareket emri götürdüğü kas lifi sayısı azalmaktadır ve bu motor üniteden kaydedilen motor ünite potansiyeli de kısa süreli ve düşük amplitüdlü olacaktır (Şekil 8). Bu durumda motor ünite başına düşen kas lifi sayısı azalmakta ve bu nedenle motor ünitelerin tek tek ürettiği kuvvet azalmaktadır. Bu özellik kendisini, motor ünitelerin kasıya hep beraber, hızlı katılması şeklinde yani erken ve tam interferens olarak gösterir. [1, 2, 4-9]

Tek Lif Elektromiyografi

Genellikle motor son plak etkilenmesi düşünüldüğü zaman yapılan bir incelemedir. Motor son plak işlev bozukluğunu gösteren en hassas yöntemdir. Bu yöntem en çok Miyastenia Gravis tanısı için yapılan bir inceleme olmakla birlikte, konjenital miyasteniler, Lambert-Eaton Miyastenik Sendromu ve botulizm gibi motor son plağın özellikle bozulduğu diğer durumlarda da uygulanır. Diğer yandan, aksonal dejenerasyon ve rejenerasyon / reinnervasyon sürecinde, yeni oluşan sinir-kas bağlantısında motor son plaklar tek lif elektromiyografi incelemesinde işlev bozukluğu gösterirler (immatür motor son plak). Bu nedenle, amiyotrofik lateral skleroz ve diğer spinal ön boynuz hastalıkları, motor polinöropatiler, mononöropatilerde de anormal sonuç çıkabilir. Bundan dolayı tek lif elektromiyografi, miyasteni için, tensilon testi, ardışık sinir uyarımı veya asetil kolin reseptör antikor tayini kadar spesifik değildir ama tek lif elektromiyografinin duyarlılığı antikor testlerinden ve ardışık sinir uyarım testlerinden çok daha duyarlıdır. Oküler miyastenide ise belirgin olarak diğer yöntemlere göre üstündür.

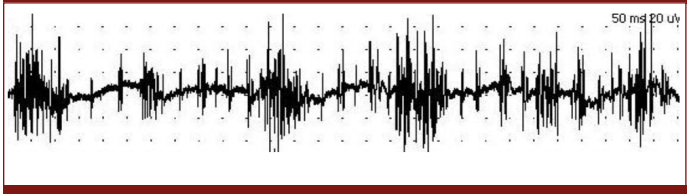
Şekil 7. Nörojenik motor ünite potansiyel örnekleri.[a]



[a]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Elektromiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

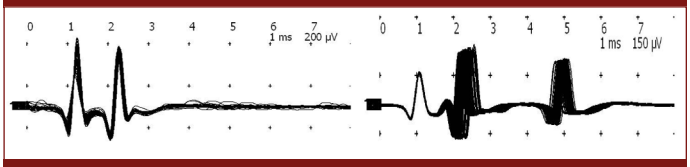
Tek lif elektromiyografi incelemesinde üç temel parametre vardır. Bunlar "jitter", "blok" ve "lif yoğunluğu" olup, ilk ikisi nöromüsküler ileti anormalliğini saptamada kullanılırken, lif yoğunluğu ise reinnervasyon süreçlerinde kullanılır. Jitter, nöromüsküler iletinin düzensizliğini gösterirken blok ise nöromüsküler iletinin gerçekleşmediğini gösterir. [9,10] (Şekil 9).

Şekil 8. Miyojenik motor ünit potansiyeller.[a]



[a]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Elektromiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

Şekil 9. Solda normal kişide normal sınırlarda ve sağda Miyastenia Gravis hastasında artmış jitter örnekleri.[a]



[a]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Elektromiyografi Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Preston D C, Shapiro B E. *Electromyography and neuromuscular disorders.* Elsevier. Philadelphia. 2nd edition. 2005.
2. Baslo M B. *Membran potansiyelleri ve kayıtlanması.* Klinik Nörofizyoloji, EEG-EMG Derneği Yayın No:13, İstanbul, 2014.
3. Guyton A C, Hall J E, Zar fizyolojisi: Sinir ve Kas (Ünite 2), *Tıbbi fizyoloji,* Çavuşoğlu H, Çağlayan Yeğen B, çev ed. Sayfa 45-91, Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul, 2007.
4. Baslo M B. *Sinir ileti incelemeleri ve elektromiyografi*, Öge A E, Baykan B, Ed. Nöroloji, 2. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul, 2011.
5. Ertekin C. *Sentral ve periferik* EMG. İzmir, 2006.
6. Oh S J. *Clinical Electromyography.* Williams Wilkins. Baltimore. 2nd edition, 1993.
7. Kimura J. *Peripheral Nerve Diseases.* Elsevier. Edinburg, 2006.
8. Adatepe T. Periferik sinirlerde elektrofizyolojik incelemeler, Demircan N, Zileli M, Ed, *Periferik sinir cerrahisi.* Türk Nöroşirürji Derneği Spinal ve Periferik Sinir Cerrahisi Grubu Yayınları No:6. Ankara, 2008.
9. Adatepe T, Ertaş M, Uzun N, Stalberg E V. *Comprehensive guide and muscle atlas for needle electromyography.* SEP Medikal Yayınları, İstanbul, 2015.
10. Ertaş M. *Nöromusküler ileti testleri.* Klinik Nörofizyoloji, EEG-EMG Derneği Yayın No:14, İstanbul, 2014.

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 13.2.5
UYARILMIŞ POTANSİYELLER

Feray KARAALİ SAVRUN

DOI: 10.5152/831325

Uyarılmış Potansiyeller

Evoked Potentials

BÖLÜM HAKKINDA

Uyarılmış potansiyeller, vücuttaki sinir sisteminin belirli bir uyaran karşısında verdiği elektriksel yanıtlardır. Bu potansiyeller, özellikle beyin ve sinir sistemi hastalıklarının teşhisinde kullanılır. Uyarılmış potansiyeller, beyin dalgalarını ve sinir iletimini ölçerek, sinir sisteminin işlevselliğini değerlendirmeye yardımcı olur.

Anahtar kelimeler: Uyarılmış potansiyel, görsel uyarımış potansiyel, duyusal uyarılmış potansiyel, beyin sapı uyarılmış potansiyeller

ABOUT the CHAPTER

Evoked potentials are the electrical responses elicited by the nervous system in response to specific stimuli. These potentials are particularly useful in diagnosing brain and nervous system disorders. Evoked potentials assess the functionality of the nervous system by measuring brain waves and nerve conduction.

Keywords: Evoked potential, visual evoked potential, somatosensory evoked potential, brainstem auditory evoked potentials

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ T.C. CERRAHPAŞA 1453

Uyarılmış Potansiyel (UP) Nedir?

- UP, ışık, ses veya elektriksel uyarana karşı beynin verdiği elektriksel yanıtlardır.
- Uyarı şekline göre; görsel, işitsel, somatosensoriyel UP'ler ortaya çıkar.
- Saçlı deri, omurilik veya periferik sinir üzerine yerleştirilen elektrotlardan kaydedilirler.
- Her biri latans, amplitüd veya diğer karakteristikleri olan dalga görünümündedirler.
- Çok düşük amplitüdlü potansiyeller olduklarından amplifiye edilir ve averajlanır.
- Polarite, latans, sıra numarasına göre isimlendirilirler (N20, P100, I, III, V, N1, P1 vb.). [1,2]

Uyarılmış Potansiyeller Ne İçin Kullanılır?

- Anamnez ve/veya muayene ile saptanan duyusal sistem fonksiyon bozukluğunu göstermek.
- Subklinik duysal sistem patolojisini ortaya çıkarmak.
- Hastalığın nöroanatomik dağılımını yani lokalizasyonunu saptamak.
- Klinik takip.
- İntraoperatif monitorizasyon.[1, 2]

Sinir sistemi, elektriksel aktivitenin kimyasal üretimi yoluyla bilgi alışverişinde bulunma gibi benzersiz bir özelliğe sahiptir. Bu aktivitenin izlenmesi, değişen bilinç durumları (ör., koma, anestezi) sırasında sinir sisteminin işlevsel durumunun değerlendirilmesine izin verirken, geleneksel fizyolojik monitörler (ör., kan basıncı ve oksijenasyon) yalnızca işlevi destekleyen parametreleri ölçer. Operasyonda UP, nörolojik muayenenin yerine geçmese de intraoperatif nörofizyolojik izleme, intraoperatif doğru karar vermeyi sağlayan ve dolayısıyla operatif morbiditeyi azaltan nöronal fonksiyonları saptayacak cerrahi veya fizyolojik ortamı tespit edebilir.

İnsanlarda ilk somatosensoriyel uyarılmış potansiyellerin (SSEP) kaydedilmesinden bu yana yaklaşık 50 yıl ve ameliyathanede kullanımlarının rapor edilmesinden bu yana 20

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Feray Karaali Savrun

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: feray@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Karaali Savrun F. Uyarılmış potansiyeller. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 221-226. Cilt I.

223

yıldan fazla zaman geçmiştir. Bazı durumlarda izleme vazgeçilmez hale gelmiş (örneğin, nöroma in situ) ve diğerlerinde bir bakım standardı (örneğin, akustik nöromada fasiyal sinir izleme ve skolyoz düzeltmesi sırasında spinal izleme) olarak kabul edilmeye başlanmıştır.[1, 2]

Uyarılmış Potansiyellerin Temelleri

UP, kullanılan ekipmanın karmaşıklığına rağmen konsept olarak basittir. Elektroensefalogramın (EEG) beynin (serebral korteks) spontan elektriksel aktivitesini kaydetmesi gibi, UP'de belirli sinir yollarının uyarılmasından sonra üretilen elektriksel potansiyelleri kaydeder. En yaygın olarak kullanılan UP'ler, duyu sisteminin uyarılmasıyla üretilenler, duyusal uyarılmış potansiyellerdir. Duyusal yolun uyarılması, serebral kortekse giden ve ilgili nöral yollar boyunca çeşitli yerlerde ölçülebilen bir elektriksel uyarıyı başlatır.[1, 2]

Görsel (Vizüel) Uyarılmış Potansiyeller

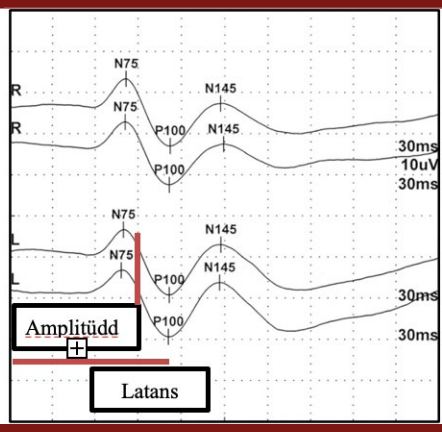
Görsel uyarı ile uyandırılan ve skalpten kaydedilen elektriksel potansiyellerdir. Görme fonksiyonunu ve anatomisini değerlendirir. Nöroanatomik olarak; gözün optik komponentleri, retina, optik sinir, optik kiazma, optik traktus ve oksipital korteks bozukluklarını ortaya çıkarabilir. VEP'ler, gözlerin ışıkla uyarılmasına yanıt olarak üretilir (Şekil 1). En yaygın olarak kaydedilen yanıtların, posterior serebral arter tarafından sağlanan görsel (oksipital) kortekste iki taraflı olarak oluşturulduğu görülmektedir. Uyanık deneklerde tanı, uyarıda genellikle değişen yüksek kontrastlı dama tahtası deseni ile gerçekleştirilir, ancak anestezi altındaki hastalarda, flaş uyarısı kapalı göz kapakları veya skleral kapaklara monte edilmiş stimülatörler aracılığıyla kullanılır. Retinanın tepkisi (elektroretinogram [ERG]), göze yakın yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla da ölçülebilir. VEP'ler, kraniyofasiyal prosedürler, hipofiz cerrahisi ve retrokiazmatik görsel yollarda ve oksipital kortekste cerrahi sırasında ön görme yollarını izlemek için kullanılabilir. VEP'lerin çeşitli nedenlerle cerrahi izlemede daha az yararlı olduğu düşünülmektedir; flaş uyarısı klinik olarak görme yollarını yararlı bir şekilde ölçemeyebilir, genellikle uyarı için kullanılan büyük, hacimli "gözlükler" teknik problemler yaratır, yanıtın iki taraflı yapısı bazı odak değişikliklerini gizleyebilir ve anestezik duyarlılık kaydı zorlaştırır.[1, 2] Şekil 2-4'de Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Elektromiyografi Laboratuarı arşivinden alınmış normal ve anormal VEP örnekleri gösterilmiştir.

Somatosensoriyel Uyarılmış Potansiyeller

Afferent periferik sinir liflerinin uyarılmasını takiben, hem periferik hem de merkezi kaynaklı bir dizi potansiyel kaydedilir. Bu kaydedilen potansiyellerden sorumlu yapılar arasında kalın miyelinli lifler, arka kordon-medial lemniskal sistem, talamus ve somatosensoriyal korteks bulunur.

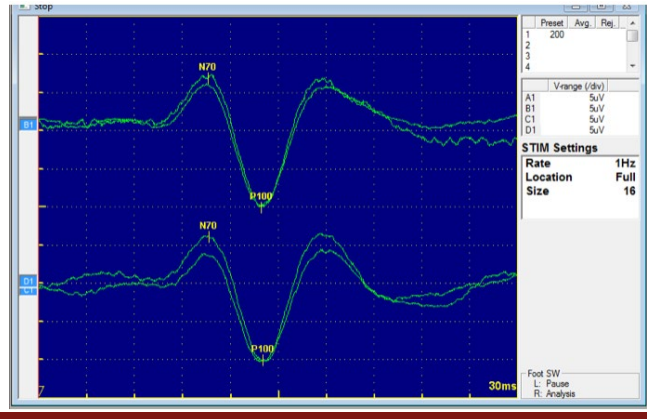
SEP uyarımı elektriksel ve reseptör olmak üzere iki çeşittir. Elektriksel uyarılar: mikst sinir (median,posterior tibial vb.), duyusal sinir (kutaneöz femoral lat., sural, safen, dijital sinirler vb.), dermatomal (C5, C7, L4, S1 vb.), motor son plak bölgesi, paraspinal, epidural kök veya spinal, trigeminal ve pudental sinirler veya viseral organlardır. Reseptör olarak tendon vuruşu, lazer ışını veya kimyasal uyaran da kullanılabilir.

Şekil 1. Görsel uyarılmış potansiyellerin görünümü[a]



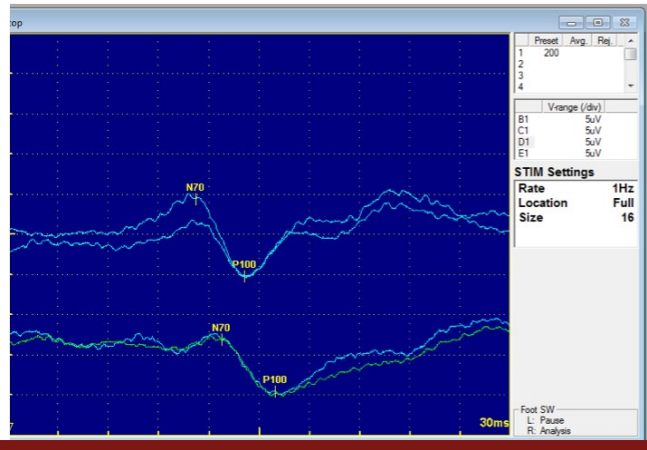
[a]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Elektromiyografi Laboratuarı arşivinden alınmıştır.

Şekil 2. Sağlıklı bir bireyde normal latans ve amplitüdlü görsel uyarılmış potansiyeller.[a]



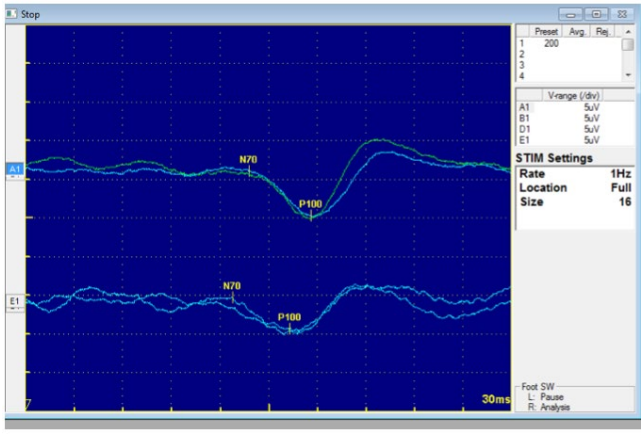
[a]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Elektromiyografi Laboratuarı arşivinden alınmıştır.

Şekil 3. Multipl Skleroz hastasında sağda geç latanslı görsel uyarılmış potansiyeller.[a]



[a]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Elektromiyografi Laboratuarı arşivinden alınmıştır.

Şekil 4. Multipl Skleroz hastasında iki yanlı geç latanslı görsel uyarılmış potansiyeller.[a]



[a]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Elektromiyografi Laboratuarı arşivinden alınmıştır.

Kısa latanslı SEP'ler (<50msn), uyku, dikkat ve merkezi sinir sistemi depresanlarından etkilenmezken uzun ve orta latanslı SEP'ler (>50ms) ise uyku, ilaçlar, dikkat ve anesteziden etkilenirler.

Somatosensoriyel yol üzerindeki lezyonlar, lezyon seviyesi ve proksimalindeki dalgaların SEP patolojilerine yol açar. Bu patolojiler; dalga yokluğu, latans uzaması, yavaşlamış periferik ileti, uzamış santral ileti, amplitüd azalması, morfolojik değişkenlik, taraflar arası fark şeklinde karşımıza çıkabilir. Tablo 1 ve 2'de normal median ve posterior tibial sinirlerin SEP yanıtları, orijinleri ve latans değerleri görülmektedir. Şekil 5-7'de ise Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Elektromiyografi Laboratuarı arşivinden alınmış median ve posterior tibial sinir uyarımları ile elde edilen SEP yanıtları görülmektedir.[1, 2]

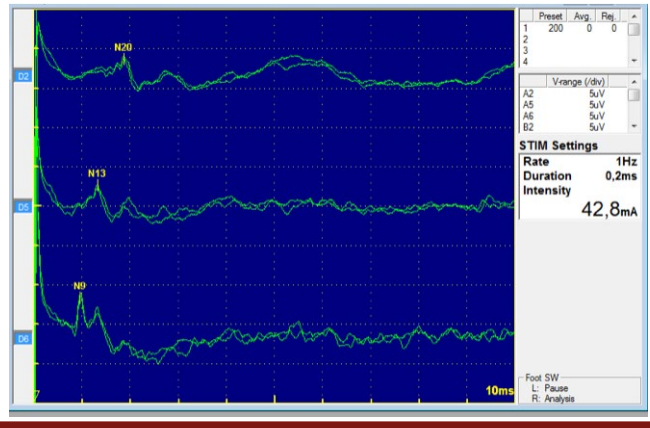
Tablo 1. Normal median sinir SEP yanıtları, orijinleri ve latans değerleri.

Median sinir SEP yanıtı	Orijin	Latans (msn)
N9	Brakial pleksus	< 10
N13	Servikal omurilik	< 13
N14	Postsinaptik lemniskus medialis	< 14,5
N20	Postsantral girus- somatosensoriyal korteks	< 20

Tablo 2. Normal posterior tibial sinir SEP yanıtları, orijinleri ve latans değerleri.

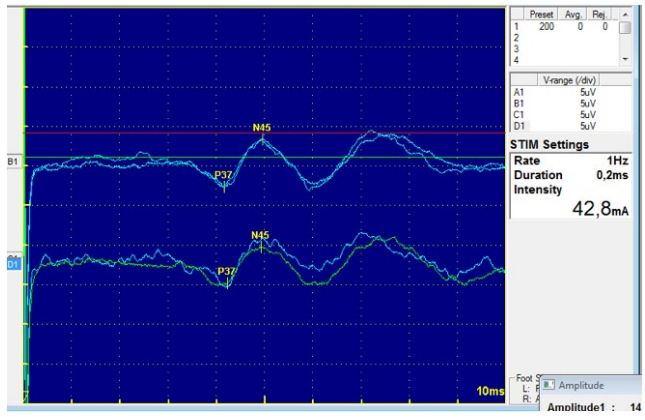
Tibial sinir SEP yanıtı	Orijin	Latans (msn)
N8	Tibial sinir	< 10,5
N19	Sakral pleksus ve kökler (kauda ekuna)	< 10,5
N21	Lumbosakral omurilik	< 25
N37	Talamus	< 43
N45	Somatosensoriyal korteks	< 50

Şekil 5. Normal bir bireyden median sinir uyarımı ile elde edilen somatosensoriyel uyarılmış potansiyel yanıtları. Alt trasede Erb, orta trasede servikal, üst trase ise skalp kayıtlı yanıtlar.[a]



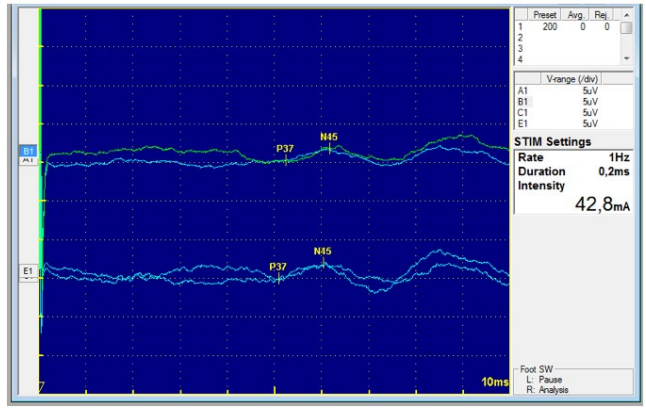
[a]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Elektromiyografi Laboratuarı arşivinden alınmıştır.

Şekil 6. Normal bir bireyden posterior tibial sinir uyarımı ile elde edilen skalp kayıtlı somatosensoriyel uyarılmış potansiyel yanıtları.[a]



[a]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Elektromiyografi Laboratuarı arşivinden alınmıştır.

Şekil 7. Multipl Skleroz hastasında posterior tibial sinir uyarımı ile elde edilen iki yanlı geç latanslı skalp kayıtlı somatosensoriyel uyarılmış potansiyel yanıtları.[a]



[a]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Elektromiyografi Laboratuarı arşivinden alınmıştır.

Somatosensoriyel Uyarılmış Potansiyel Bozukluklarına Neden Olan Klinik Tablolar

Periferik sinir lezyonları: Anatomik nedenlerle ulaşılamayan bölgelerin incelenmesi ve hasar sonrası devamlılığın gösterilmesi.

Pleksus lezyonları: Travmatik, operasyon sonrası, radyasyon vb. erken dönem bulguları, takip, prognoz.

Radikülopatiler: Kök basısı, herpes zoster, diyabetik radikülopatiler vb.

Omurilik lezyonları: Travmatik (total, parsiyel) takipte önemli, tümör, disk kompresyonu, radyasyon etkisi, subakut kombine dejenerasyon, sirengomiyeli, servikal miyelopati.

Merkezi sinir sistemi lezyonları: Lokalizasyon, takip (MS, herediter spinoserebellar dejenerasyon, beyin sapı lezyonları, talamik lezyonlar, hemisferik lezyonlar).

Koma: N20 yokluğu kötü prognoz.

Beyin ölümü: N20 yokluğu.[1, 2]

İşitsel Beyin Sapı Uyarılmış Potansiyeller

Yaygın olarak kullanılan bir diğer uyarılmış potansiyel, sesin dış ve orta kulak yoluyla iletildikten sonra işitsel yolu aktive ettiğinde üretilen işitsel beyin sapı yanıtıdır (ABR). Uyarılar genellikle "tıklamalar" ile gerçekleştirilir, ancak belirli frekanslarla uyarı gerektiğinde ton "pipleri" kullanılabilir. Tıklamalar, 1000 ila 4000 Hertz (Hz) aralığında geniş bir frekans içeriği yelpazesine sahiptir. Kemik yoluyla iletilen sesle uyarılmayan kulaktan gelen tepkileri azaltmak için diğer kulağa "beyaz" gürültü iletilir.[1, 2]

İşitsel beyin sapı yanıtı terimi, genellikle uyarıdan sonraki ilk 10 ms içinde beyin sapından kaydedilen yanıtları ifade eder. Bu erken uyarılmış potansiyeller aynı zamanda "beyin sapı işitsel uyarılmış yanıt (BAER)" ve "beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel (BAEP)" olarak da adlandırılır. Ses uyarımı orta kulağı harekete geçirerek kokleadaki tüy hücrelerini harekete geçiren titreşimler üretir; ortaya çıkan sinir uyarıları, sekizinci kraniyal sinir yoluyla beyin sapına gider. Sinir impulsu, işitsel korteksteki nöronları aktive etmek için beyin sapı akustik röle çekirdekleri ve lemniskal yollar aracılığıyla hareket eder. Yanıtların işitsel yoldaki nörolojik yapılar tarafından üretildiği düşünülmektedir. ABR'de genellikle üç ana tepe görülür bunlar. I, III ve V. dalgalarıdır.

Dalga I, VIII kraniyal sinirin ekstrakraniyal kısmı tarafından üretilir, dalga III akustik röle çekirdekleri tarafından üretilir ve alt ponsun orta hattının derinliklerinde izlenir ve dalga V, kontralateral ponsta lateral lemniskus ve inferior kollikulus tarafından üretilir. Bazen II ve IV dalgaları da görülür.

İşitsel uyarıya verilen yanıt duyusal korteks üzerinden de kaydedilebilir; bunlar, orta gecikmeli işitsel uyarılmış yanıt olarak adlandırılır. Bu modalite serebral canlılığı izlemek için nadiren ve anestezik etkinin bir indeksi olarak kullanılmıştır. Korteksin sonraki tepkileri, bilhassa bilişsel işlevle ilişkili gibi görünen 300 msn'deki (P300) pozitif tepe noktası, genellikle genel anestezi sırasında kaydedilemez.

ABR, belki de işitme için önemi ve koklear sinirin bu bölgedeki tümörler tarafından sıklıkla tutulumu nedeniyle, posterior fossayı içeren cerrahi sırasında izleme için yaygın olarak kullanılmaktadır. Çeşitli faktörler, ABR dalgalarının genliğinde veya gecikmesinde değişikliğe neden olabilir. Bunlar, dış veya orta kulaktaki ses iletim problemlerini, koklea iskemisini, VIII. kranial sinir traksiyonu ve beyin sapındaki işitsel yollarda iskemi veya nöral hasarı içerir. [1, 2]

ABR kayıtları ile intraoperatif olarak görülen belki de en yaygın değişiklikler dalga V'in latansındaki artışlar ve posterior fossaya ekartör yerleştirilmesiyle I'den V'e kadar olan interpik latansındaki artışlardır. Bu değişikliklerin çoğu, hafifse geri dönüşümlüdür ve rutin bir prosedürün parçası olarak kabul edilir. Dalga I'in tam kaybı, vasküler obstrüksiyon veya vazospazm ile koklear kan beslemesinin kaybına veya cerrah tarafından sinirin kesilmesine ve ardından işitme kaybına bağlı olabilir. V. dalga, yolaklardaki desenkronizasyon nedeniyle kaybolabilir ve kaybında bile işitme korunabilir. Genel olarak, I ve V dalgaları korunursa, işitme genellikle korunur, ancak her ikisi de kaybolursa, ameliyat sonrası işitmenin korunma şansı çok azdır. [1, 2]

İşitsel uyaranlara verilen yanıtlar, beyin sapındaki nöral yoldan doğrudan kayıtlarla da izlenebilir. Koklear mikrofonlar, doğrudan kapsülden (promontorium) yapılan kayıtlardır. VIII. kraniyal sinirin (koklear sinir aksiyon potansiyelleri) açığa çıkan intrakraniyal kısmından alınan kayıtlar da kullanılmıştır. Çalışmalar, bu doğrudan kayıt alanlarının, izleme ve kayıt konumuna periferik cerrahide ameliyat sonrası işitmeyi tahmin etme açısından ABR'den üstün olabileceğini düşündürmektedir.

ABR izleme ayrıca, beyin sapının doğrudan manipülasyon, konumlandırma veya vasküler beslemedeki değişiklikler ile zarar görebileceği prosedürler sırasında beyin sapı canlılığını değerlendirmek için kullanılmıştır. Örnekler, serebellumdaki yer kaplayan kusurların dekompresyonu, serebellar vasküler malformasyonların çıkarılması ve hemifasiyal spazm veya trigeminal nevraljinin giderilmesi için mikrovasküler dekompresyon sırasında izlemedir (fasiyal sinir izleme ile birlikte). [1, 2]

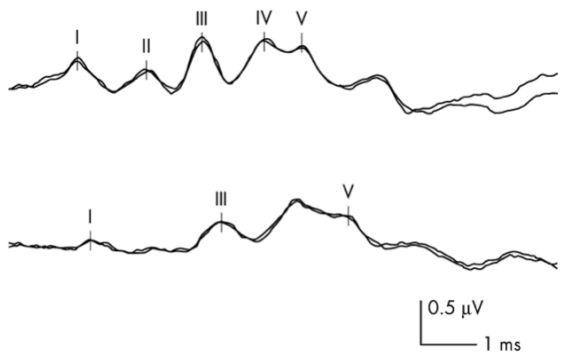
İşitsel uyandırılmış potansiyellerin bozuklukları; dalga (pik) latans uzaması, interpik latans uzaması, dalga yokluğu, interaural pik/interpik latans uzaması ve V/I oranında düşüklük şeklinde karşımıza çıkar. İşitsel uyandırılmış potansiyellerin normal latans değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. İşitsel uyandırılmış potansiyellerin normal latans değerleri

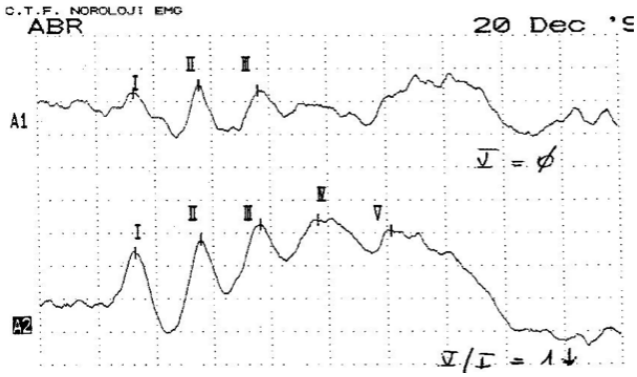
BAEP Dalga	Latans (ms)
I	< 2
II	< 3
III	< 4
IV	< 5
V	< 6

İşitsel uyandırılmış potansiyel bozukluklarına neden olan en sık durumlar; periferik (ileti veya sensoriyal tip) işitme kaybına neden olan lezyonlar, koma, MS, beyinsapı lezyonları, posterior fossa lezyonları ve posttravmatik konfüzyondur. Şekil 8-10'da Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Elektromiyografi Laboratuarı arşivinden alınmış ABR yanıtları görülmektedir.

Şekil 8. Normal bir bireyden monoaural klik uyarı ile elde edilen beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel yanıtları. Üst trasede I-V, alt trasede ise I, III ve V. dalgalar izlenmektedir.

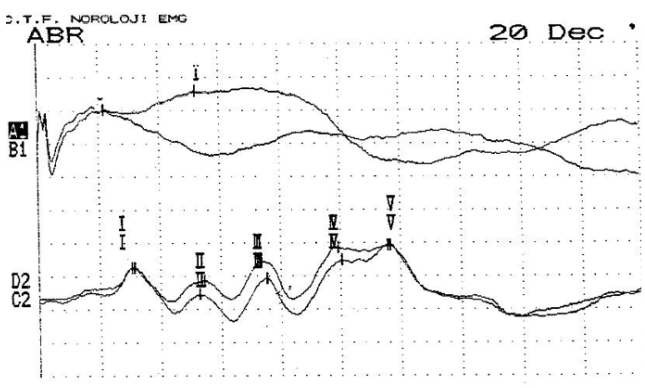


Şekil 9. Beyin sapı lezyonu olan hastada monoaural klik uyarı ile elde edilen beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel yanıtları. Üst trasede (solda) geç latanslı ve bozuk formda V. dalga, alt trasede ise (sağda) düşük amplitüdlü V. dalga görünmektedir.[a]



[a]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Elektromiyografi Laboratuarı arşivinden alınmıştır.

Şekil 10. Solda köşe tümörü olan hastada monoaural klik uyarı ile elde edilen beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel yanıtları. Üst trasede (solda) düşük amplitüdlü ve bozuk formda I. dalga alınmakta, sonrasındaki potansiyeller elde edilememektedir, alt trasede ise I den V. ye kadar normal latans ve amplitüdlü yanıtlar görülmektedir.[a]



[a]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Elektromiyografi Laboratuarı arşivinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Joel A. D, Hang J. L, Ernest M. B, Ka-Siu L, Neil S. *Manuel of Nerve Conduction Velocity and Clinical Neurophysiology* 3th ed. Raven Press, New York. 1994, 195-356.
2. Sloan T.B, Jameson L, Janik D. *Evoked potantials:* 2014: 115-130, [Crossref]

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 13.2.6
MOTOR UYARILMIŞ POTANSİYELLER

Ayşegül GÜNDÜZ

DOI: 10.5152/831326

Motor Uyarılmış Potansiyeller

Motor Evoked Potential

BÖLÜM HAKKINDA

Motor uyandırılmış potansiyeller, saçlı deri üzerine yerleştirilen 'coil' (bobin) içindeki elektrik akımın etkisiyle kısa ve yoğun bir manyetik alan oluşturulmasıyla elde edilir. Böylece aksonun başlangıç noktasının uyarılması ile direk dalga (D dalgası) oluşur. D dalgasını yaklaşık 1,5-2 ms aralıkla transsinaptik eksitasyon ile oluştuğu düşünülen indirek dalgalar (I dalgaları) takip eder. Tekli uyarımla, motor uyandırılmış potansiyel (motor evoked potential, MEP) latans ve genliği, santral iletim zamanı, istirahat motor eşik (İME), aktif motor eşik (AME) ve kortikal sessiz periyod ölçülerek kortikospinal yolun sağlamlığı ve motor korteks eksitabilitesi değerlendirilebilir.

Anahtar kelimeler: Motor uyandırılmış potansiyel, MEP, transkranyal manyetik stimülasyon, TMS

ABOUT the CHAPTER

Motor evoked potentials are obtained by a short and intense magnetic field with the effect of electric current in the 'coil' placed on the scalp. Thus, , a direct wave (D wave) is formed at the axon hillock. The D wave is followed by indirect waves (I waves), which are thought to be formed by transsynaptic excitation, with an interval of approximately 1.5-2 ms. Using single stimulation, by measuring motor evoked potential (MEP) latency and amplitude, central conduction time, resting motor threshold (RME), active motor threshold (AME) and cortical silent period, integrity of the corticospinal pathway and motor cortex excitability can be evaluated.

Keywords: Motor evoked potential, MEP, transcranial magnetic stimulation, TMS

Motor korteksin yüksek voltajlı elektrik uyaranla saçlı deri üzerinden uyarılabileceği 1980'de gösterilmiştir.[1] Bundan yaklaşık 5 yıl sonra, 1985'de manyetik uyarım yöntemi geliştirilmiştir.[2] Bu yönteme, transkranyal manyetik stimulasyon (TMS) ismi verilir. Bu yöntemde, saçlı deri üzerine yerleştirilen ve bakır tellerden oluşan 'coil' (bobin) içindeki elektrik akımın etkisiyle kısa ve yoğun bir manyetik alan oluşturulur. Faraday'ın elektromanyetik indüksiyon yasasına göre, zamanla değişen bu manyetik alan, büyüklüğü manyetik alanın değişim hızıyla orantılı olan bir elektrik alanı indükler. Bobin, saçlı deri üzerinde tutulursa, manyetik alan beyinde bir elektrik alan indükler ve saçlı deriye yüksek yoğunlukta akım verilmeden, ağrı olmadan kortikal nöronlar uyarılır.[3] İlk olarak, aksonun başlangıç noktasının uyarılması ile direk dalga (D dalgası) oluşur. D dalgasını yaklaşık 1,5-2 ms aralıkla transsinaptik eksitasyon ile oluştuğu düşünülen indirek dalgalar (I dalgaları) takip eder. I dalgalarının, çeşitli intrakortikal nöronlar tarafından uyarılan kortikospinal hücrelerin, transsinaptik eksitasyonundan kaynaklandıkları düşünülmektedir.[4]

Transkranyal manyetik stimulasyonda, tek, çift ya da repetitif uyarım teknikleri kullanılabilir. Tekli uyarımla, motor uyandırılmış potansiyel (motor evoked potential, MEP) latans ve genliği, santral iletim zamanı, istirahat motor eşik (İME), aktif motor eşik (AME) ve kortikal sessiz periyod ölçülerek kortikospinal yolağa ait iletim ve motor korteks eksitabilitesi değerlendirilebilir.

Motor eşik değerleri, kortikal eksitabilitedeki değişimleri bir dereceye kadar yansıtabilir.

Primer motor korteks (M1) yeterli şiddet ile uyarıldığında elde edilen MEP yanıtları ile tüm kortikospinal yolağın sağlamlığını ve fonksiyonel bütünlüğünün incelenmesi sağlanır.[5,6] Burada yeterli uyarım şiddeti ile kastedebilen İME'nin %125-%150'si uyarmaktır. Bu şartlar sağlandığında, normal MEP latans ve genliği ölçülür. Latans, negatif dalganın

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Ayşegül Gündüz

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: aysegulgunduz@iuc.edu.tr

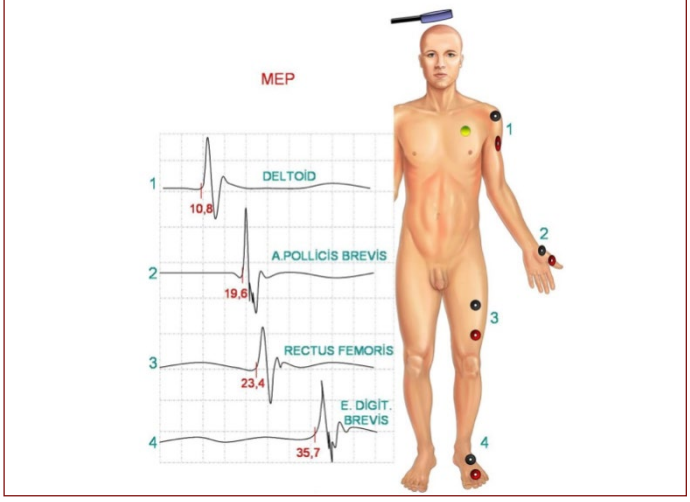
Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Gündüz A. Motor uyarılmış potansiyeller. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 227-230. Cilt I.

başlangıcından; amplitüd ise negatif dalga ile pozitif dalga arasında ölçülür. Motor uyarılmış potansiyellerin latans ve amplitüdleri uyaran şiddetine, tipine ve kasın aktivite durumuna bağlı olarak değişir. Multipl skleroz, posttravmatik, neoplastik veya kompresif miyelopatiler, amyotrofik lateral skleroz, inme, epilepsi ve distoni gibi hastalıklarda tanısal amaçla incelenebilmektedir.[5,7]

Kortikal sessiz periyod, kas aktif kası yaparken verilen uyaranı takiben MEP yanıtı ortaya çıktıktan sonra elektromiyografik açıdan gözlenen sessiz dönemdir.[8] Gama Amino Bütirik Asit (GABA) aracılı kortikospinal inhibitör mekanizmaların işlevini yansıtmaktadır. Kortikal sessiz periyod, intrakortikal inhibisyondaki değişimleri yansıtır.

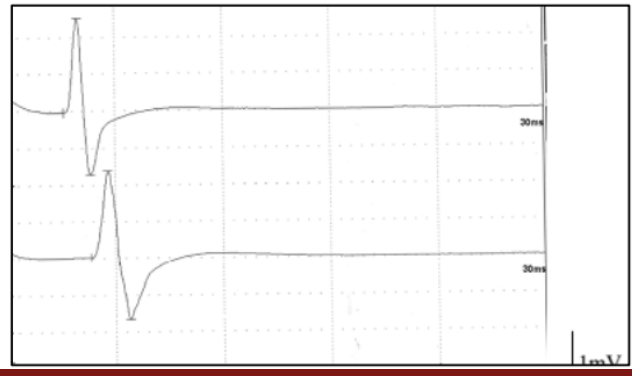
Korteksten motor ön boynuza kadar olan iletim zamanına santral iletim zamanı ismi verilir.[8] Korteksten kasa kadar olan iletim ile periferik iletim arasındaki farkı yansıtır. İki farklı şekilde ölçülebilir. Birinci yöntemde, korteks ve servikal manyetik uyarımla elde edilen yanıtların farkının alınmasıyla hesaplanır. İkinci yöntemde, servikal uyarım yapılmaz, periferik uyarım sonrası elde edilen F ve M yanıt latanslarının yerleştirildiği formül ile hesaplanır. Genellikle distal kaslardan ölçülür. Patolojik düzeyde uzamanın nedenleri arasında multipl skleroz, iskemik inme, miyelopatiler ve kortikospinal yolağı etkileyen nörodejeneratif hastalıklar yer alır. (Şekil 1, 2, 3).

Şekil 1. Bazı kaslardan kaydedilen transkranial MEP yanıtları görülmektedir.



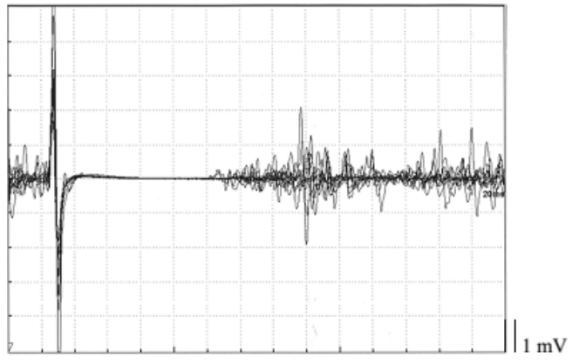
Tekli uyarımla elde edilen veriler eksitabiliteye dair ipuçları oluşturabilir. Ancak bu konudaki en önemli veriyi çift uyarım tekniği sağlar. Çeşitli çift uyarım teknikleri vardır. Aynı serebral alana peşpeşe iki manyetik uyarım, farklı serebral alanlara iki manyetik uyarım, peşpeşe manyetik ve elektrik uyarım, peşpeşe manyetik ve görsel uyarım ya da peşpeşe manyetik ve işitsel uyarım uygulanabilir. Aynı serebral alana peşpeşe iki manyetik uyarımla en sık değerlendirilen parametreler, kısa intrakortikal inhibisyon (short intracortical inhibition, SICI) ve intrakortikal fasilitasyondur (intracortical facilitation, ICF).[9] Bu iki parametre, farklı aralıklarla eşik altı ve eşik üstü uyaran uygulanmasıyla ortaya çıkar. Bu iki parametre, farklı aralıklarla eşik altı ve eşik üstü uyaran uygulanmasıyla ortaya çıkar. Birinci uyarı şartlayıcı ve ikinci uyarı test uyarı adını alır. Şartlayıcı uyarı, eşik altı ve test uyarı eşik üstü olarak uygulanır. Bu iki uyarının aralarında 1-5 ms interval bırakılması MEP genliğinin düşmesine neden olur (short intracortical inhibition, SICI), GABA aracılığı ile kortikokortikal inhibisyonu yansıtmaktadır. Uyarılar arası aralık daha uzun (7-20 ms) olduğunda ise şartlayıcı uyarı MEP amplitüdünün artmasına neden olur, bu mekanizma ise glutamaterjik (NMDA) aracılıdır. Beyindeki GABAerjik aktiviteyi arttıran ilaçların SICI'yi arttırıp ICF'yi deprese ettiği gösterilmiştir.[10] Ayrıca dopaminerjik reseptör agonistlerinin de benzer etkisi olduğu görülmüştür. Bu nedenle dopamin reseptör agonistlerinin intrakortikal eksitabilitenin modülasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir. Bu etki, striyatal dopaminerjik reseptörler üzerinden ya da direk motor kortekse olan etkisi sonucunda olabilir.[11]

Şekil 2. MT, 30 yaş, erkek sağlıklı kontrole ait servikal ve skalp MEP yanıtları.[a]



[a]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Elektromiyografi Laboratuarı arşivinden alınmıştır.

Şekil 3. GL, 23 yaş, erkek RLS olgusunda kortikal sessiz periyod.[a]



[a]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Elektromiyografi Laboratuarı arşivinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*. 1980;285(5762):227. **[Crossref]**
2. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1(8437):1106-7. **[Crossref]**
3. 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(12):2008-39. **[Crossref]**
4. Rösler KM. Transcranial magnetic brain stimulation: a tool to investigate central motor pathways. *News Physiol Sci*. 2001;16:297-302. **[Crossref]**
5. Rossini PM, Rossi S. Clinical applications of motor evoked potentials. Electroencephalogr *Clin Neurophysiol*. 1998;106(3):180-94. **[Crossref]**
6. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol*. 2003;2(3):145-56. **[Crossref]**
7. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(5):858-82. **[Crossref]**
8. 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(6):1071-107. **[Crossref]**
9. 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. **[Crossref]**
10. Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol*. 1996;40(3):367-78. **[Crossref]**
11. Ziemann U, Tergau F, Bruns D, Baudewig J, Paulus W. Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997;105(6):430-7. **[Crossref]**

IUC UNIVERSITY PRESS

BÖLÜM 13.3
POLİSOMNOGRAFİ

Göknur Selen KOÇAK
Gülçin BENBİR ŞENEL
Derya KARADENİZ

DOI: 10.5152/83133

Polisomnografi

Polysomnography

BÖLÜM HAKKINDA

Polisomnografi, uyku sırasında çok sayıdaki parametrenin kaydedilmesi anlamına gelir; çoğu uyku bozukluklarını teşhis etmek için kullanılan kapsamlı bir testtir. Standart tanısal bir polisomnografi tetkiki, beyin aktivitesi (elektroensefalografi), göz hareketleri (elektrookülografi), kas aktivitesi (elektromiyografi), kalp hızı (elektrokardiyografi) ve çeşitli solunum parametreleri dâhil olmak üzere biyolojik verilerin kaydedilmesini içerir. Bu bölümde, polisomnografi tetkikinin temelleri, kayıt esnasında kullanılan elektrotlar, sensörler ve diğer izlem cihazları ve kullanım amaçları ele alınacaktır.

Anahtar kelimeler: Polisomnografi, elektrotlar, sensörler

ABOUT the CHAPTER

Polysomnography refers to recording multiple parameters during sleep as a comprehensive test used to diagnose most of the sleep disorders. A standard diagnostic polysomnography examination involves recording biological data, including brain activity (electroencephalography), eye movements (electrooculography), muscle activity (electromyography), heart rate (electrocardiography), and various respiratory parameters. In this section, the basics of polysomnography examination, the electrodes, sensors and other monitoring devices used during recording, and their intended use will be discussed.

Keywords: Polysomnography, electrodes, sensors

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ T.C. CERRAHPAŞA 1453

Elektriğin Temelleri

Polisomnografi tetkiki esnasında vücutta kaydedilen biyolojik verilerin ne olduğu ve hangi cinsten kaydedileceğini bilmek için genel kavramları anlamak önem taşımaktadır.

- Voltaj veya elektrik gerilimi, iki nokta arasındaki elektrik potansiyelindeki farkı ifade eder. Biyolojik potansiyeller genellikle mikro volttur (µV). Voltaj tartışılırken potansiyel kelimesi anahtardır. Bir nokta, referans noktasının potansiyeline bağlı olarak belirli bir elektrik potansiyel farkına sahiptir.

- Elektrik akımı, bir elektrik yükünün akımı veya hareketidir ve amper cinsinden ölçülür. Biyolojik potansiyellerin akımı genellikle mikroamper (µA) veya bir amperin milyonda biri olarak ölçülür.

- Empedans terimi, biyoelektrik sinyallerdeki elektrik direncini belirtmek için kullanılır.

Elektrik direncinin çeşitli kaynakları vardır. Polisomnografide, genellikle cildteki birikintiler veya saçlar, cilt ve elektrot arasındaki yetersiz iletken solüsyon veya polisomnografi cihazına giden kablolar bu dirence neden olmaktadır.

- Fizyolojik elektriksel aktivite, hücre zarı boyunca iyonların konsantrasyonuna ve akımına dayanır. Dinlenme halindeki bir nöronun transmembran potansiyeli 60-80 mV'dir (milivolt) ve hücrenin içi, dışına göre negatiftir.

Polisomnografide polarite terimi, bir elektrik sinyalinin pozitif veya negatif yapısını ifade eder. Diferansiyel amplifikatörden gelen bir elektrik girişi, diğer girişe göre pozitif veya negatif olarak karakterize edilir ve iyonik yüklerin konsantrasyonuna ve akımına dayanır. Bir elektrik potansiyeli, daha büyük olan başka bir potansiyelle karşılaştırılana kadar tek

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Göknur Selen Koçak[1]
Gülçin Benbir Şenel[2]
Derya Karadeniz[2]

[1]Johns Hopkins Tıp Fakültesi, Nöromusküler Tıp Bilim Dalı, Baltimore, USA
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Uyku ve Bozuklukları Birimi, İstanbul
E-posta: gulcin.benbir@iuc.edu.tr
selen.gokbulut@gmail.com
deryak6609@yahoo.com.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Koçak GS, Benbir Şenel G, Karadeniz D. Polisomnografi. Siva A, Kızıltan M, Yeni, SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 231-239. Cilt I.

başına negatif olamaz. Başka bir deyişle, A noktasındaki potansiyel B noktasındaki potansiyelden büyükse, o zaman A noktası B'ye göre pozitiftir.1

Sinyallerin Kayıtlanması

Vücut bazal metabolizmasına veya harekete bağlı olarak bir elektrik sinyali üretilir. Bu biyoelektrik sinyaller deriden elektroensefalogram (EEG), elektromiyogram (EMG), elektrokardiyogram (EKG), elektrookülogramda (EOG) olduğu gibi direk kayıtlanabilir veya basınç, ısı değişimi gibi parametreler için ise yardımcı ekipmanlar kullanılarak kayıtlama yapılabilir. Bu sinyaller ilk olarak hastanın yatağına yakın yerleştirilmiş bir başlık kutusuna iletilir. Sinyal başlık kutusundan doğrudan diferansiyel amplifikatöre geçer. Diferansiyel amplifikatör hastadan kayıtlanan verileri ana sinyal ve referans sinyal (G1–G2) arasındaki farka göre ölçer ve yükseltir. Bu aşamada ortak mod reddetme özelliği (The common mode rejection [CMR]) arka plandaki artefakt, elektriksel paraziti azaltır ve daha temiz, daha doğru bir dalga formu üretilmesine yardımcı olur.

İzlem Cihazları

Snap Elektrotları

Snap elektrotları EMG ve EKG kayıtlarında olduğu gibi yüz ve vücutta kullanılır. Elektrookülogramları (EOG) kaydetmek için de kullanılabilirler (Şekil 1). Bu sensörler, hastanın cildine sıkıca yerleştirilmiş tek kullanımlık bir yapışkan elektrot yamasına takılır. Çıtçıtlı uçların cilde bağlanması, kap elektrotları için daha kolaydır, ancak EEG sinyalleri için ideal değildir, çünkü bunlar saçlı kafa derisine bağlanamazlar.

Şekil 1. Snap elektrotları.



Kupa Elektrotları

Kupa elektrotlar, küçük olduklarından ve saçlı deriye sıkıca yerleştirilebildiklerinden dolayı beyin aktivitesini kaydetmek için idealdir. EEG ve EOG kayıtları için kupa elektrotları kullanılır (Şekil 2).

Termal Hava Akım Sensörleri

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (American Academy of Sleep Medicine [AASM]) tarafından, apne olayları olarak da bilinen hava akımının kesilmesi veya eksikliği ile karakterize solunum olaylarının tanımlanması için termal hava akımı sensörlerinin kullanılması önerilir.[2] Bunlar; termal sensörler, termistörler, termokupllar ve poliviniliden florür (PVDF) hava akımı sensörleridir (Şekil 3). Oral sensör ağız kenarlarına veya üst dudağa, burun sensörleri burun deliklerine yerleştirilmelidir. Sensör yerinde tutmak için bantlanabilir.

Şekil 2. Kupa elektrotları.



Şekil 3. Termal hava akım sensörleri.



Termokupllar, sıcaklık değişim oranını tespit ederek çalışır. Termokupllar, farklı genleşme seviyelerine sahip iki farklı metalden yapılır. Metallerdeki bu sıcaklığa duyarlı değişiklik daha sonra bir elektrik sinyaline dönüştürülür ve polisomnografa gönderilir. Termokupldan gelen sinyal, inspiratuar ve ekspiratuar akımı gösteren sinüzoidal bir dalga formu olarak görünür. Hava akımının tamamen kesildiğinde sıcaklık değişikliği olmayacağından dolayı bu sensörle apne tespitinde başarılıdırlar.

Termistörler oda havası ile solunan hava arasındaki sıcaklıktaki değişiklikleri tespit ederler. Termokuple benzer şekilde apneik so-

lunum olaylarını tespit etmede başarıdırlar.

PVDF hava akım Sensörleri sıcaklık ve basınçtaki değişikliklere yanıt olarak bir elektrik sinyali üreterek çalışır. Basınç değişikliklerini de kaydedebildikleri için daha güvenilir sonuçlara ulaşılmasını sağlarlar ve bu özelliklerinden dolayı günümüzde popülerlik kazanmışlardır.

Basınç Transdüserleri

Basınç transdüserleri, bir oral-nazal kanül aracılığıyla burun ve ağızdan gelen hava akımını ölçer (Şekil 4). Hasta nefes alırken, inspirasyon ve ekspirasyon sırasında oluşan basınçlar kanülde algılanır ve cihaz tarafından hava akımını gösteren bir elektrik sinyali üretmek için kullanılır. Basınç transdüserleri son derece hassas akım ölçümleri sağlar ve akım için geleneksel referans standardı olan pnömotakografi ile yüksek düzeyde korelasyon gösterir. AASM tarafından hipopneik olayların ve solunum çabasıyla ilgili uyarılmaların tanımlanması için nazal basınç transdüserleri önerilir.[2]

Şekil 4. Basınç transdüserleri.



Solunum Eforu Kemerleri

Solunum çabasını ölçmek, farklı solunum olaylarını karakterize etmek için önemlidir. Örneğin, bir hasta nefes almaya çalışıyorsa ancak üst solunum yoluna bağlı bir patoloji varsa solunum çabasının devam ettiği sürede hava akımı olmayacaktır, bu obstrüktif apne olarak adlandırılır. Tersine, bir hasta nefes almak için herhangi bir girişimde bulunmazsa hava akımının olmadığı ve nefes almak için hiçbir çabanın olmadığı bir dönem olacaktır, bu da santral apne olarak adlandırılır.[1] Tarihsel olarak, solunum eforunu değerlendirmek için civalı basınç ölçerler, piezoelektrik kristaller ve interkostal elektromiyografi gibi çok sayıda farklı teknoloji kullanılmıştır. Ancak şu anda AASM, bu parametrenin toplanması için ikili torakoabdominal solunum endüktans pletismografisi (Respiratory inductive plethysmography [RIP]) veya özofagus manometrisi kullanılmasını önermektedir (Şekil 5).[2]

Solunum endüktans pletismografisi solunum çabasının ölçümü için seçilen en yeni teknolojidir. Hastanın göğsüne ve karnına sıkıca yerleştirilmiş iki elastik kemerin kullanımını içerir. Hasta nefes aldıkça göğüs ve karın kesit alanında değişiklikler meydana gelir bu değişiklikler sinüzoidal ve yarı niceliksel dalga biçiminde kaydedilir. Ayrıca dalga biçimi, sinyalin şekli, fazı ve genliği hastanın solunumu hakkında bilgi sağlaması bakımından basınç transdüserlerinin dalga biçimiyle benzerlik gösterir. Örneğin, sinyalin yukarı vuruşu inspirasyonla, aşağı vuruşu ise ekshalasyonla ilişkilendirilir. [3]

Şekil 5. Solunum eforu kemerleri.



Özofagus balon kataterleri üst hava yolu direncinin klinik araştırmalarında solunum çabasını kaydetmek için kullanılır. Katater burun içinden yemek borusunun alt üçte birlik kısmına sokulur ve vücudun dışındaki bir basınç transdüserine bağlanır. Hasta nefes aldıkça özofagus manometrisi özofagus balon basıncındaki değişiklikleri cm H20 basıncı olarak ölçer. Bu teknolojinin ölçümleri, plevral basıncı (akciğeri çevreleyen basınç) ve nefes alma çabasını yakından yansıtır. Ortaya çıkan dalga formu sinüzoidaldir (nitel) ve sayısal basınç ölçümleri sağlar (nicel). Bu yöntemin efor tespitinde oldukça hassas olduğu düşünülse de, invaziv olduğu ve testten önce deneyimli bir klinisyen tarafından yemek borusuna uygun şekilde yerleştirilmesi gerektiğinden tanısal uyku testinde kullanım için sıklıkla tercih edilmez.[3]

Oksimetre

Oksimetre, hastanın kanındaki oksijenle doymuş hemoglobin miktarını tespit eden harici bir cihazıdır (Şekil 6). Ölçülen oksijen doygunluğunun kısaltması olan SpO2 olarak adlandırılır. Doğru okumalar için sensör, parmak ve tırnak temiz olmalıdır. Sensör parmağa yerleştirilemiyorsa kulak memesi de kullanılabilir. Oksijen satürasyonu (SaO2), arter kanındaki oksijen doygunluğunun ifade eder ve uyku testi sırasında rutin olarak yapılmayan arter kan gazı testi ile belirlenir.

Şekil 6. Oksimetre.



Kapnografi

Kapnografi, solunum gazlarındaki karbondioksit (CO2) konsantrasyonunu veya kısmi basıncını ölçmek için kullanılır. CO2 seviyeleri inspirasyon ve ekspirasyonla değiştikçe cihaz kızıl ötesi ışık yardımıyla absorpsiyonundaki değişiklikleri ölçer. Bu da CO2'yi dalga biçimi şeklinde gösteren değişen voltajlar üretir. Bu dalga biçimine kapnogram adı verilir.

Normal kapnografi dalga formu, kısmi karbon dioksit basıncının (PCO2) sıfır olduğu bir temel faz ile başlar. Bunu, alveolar gaz ölü boşluk gazı ile karıştığından CO2'de keskin bir artışın olduğu ekshalasyonun ilk kısmı takip eder. Dalga formu daha sonra düzleşir ve ekshalasyonun kalan kısmı için bir plato oluşturur. Sinyalin bu kısmı alveollerden gelen akımı temsil eder ve alveolar plato olarak adlandırılır. Dalga formundaki bu noktada, end-tidal CO2 (ETCO2) değeri ölçülür. ETCO2 için normal değerler 35 ile 45 mm Hg arasındadır. Solunan havada genellikle CO2 bulunmadığından, dalga formu inspirasyon fazıyla birlikte büyük ölçüde düşer. [3]

Normalden yüksek ETCO2 değerleri hipoventilasyonu desteklemektedir bu da ventilasyonun CO2'yi ortadan kaldırmada etkili olmadığını gösterir. Hipoventilasyon obezite, göğüs duvarı hareketini etkileyen deformiteler, kas hastalıkları veya akciğer hastalıklarında görülebilir. Normalden düşük ETCO2 değerleri hiperventilasyonu gösterir ve anksiyete veya diyabetik komplikasyonlarla birlikte görülebilir.[3]

Kapnografi, şu anda pediatrik tanı amaçlı uyku testi için bir standart olarak önerilmekle beraber, yetişkinler için altta yatan hastalığa bağlı olarak kullanılmaktadır.[2]

Vücut Pozisyon Sensörleri

Vücut pozisyon sensörleri, hastanın yattığı pozisyonu algılayan cihazlarıdır (Şekil 7). Bu sensörler genellikle bir Velcro şerit aracılığıyla göğüs kemerine takılır ve kayıt boyunca hastanın hangi pozisyonda olduğunun (sırtüstü, sol, sağ, yüzüstü vb) bilgisini verir.

Şekil 7. Vücut pozisyon sensörü.



Horlama Sensörleri ve Mikrofonlar

Bir hastanın horlamasını izlemek için horlama mikrofonları ve horlama sensörleri kullanılır (Şekil 8). Bu cihazlar horlamadan gelen gürültüyü algılar ve bu gürültüyü amplifikatöre gönderilen bir dalga biçimine dönüştürür.

Şekil 8. Horlama sensörü..



Diferansiyel Yükselteçler (Amplifikatör)

Diferansiyel yükselteç (amplifikatör), iki giriş arasındaki farkı, diferansiyel kazanç adı verilen ortak bir faktörle çarpan özel bir elektronik yükseltici türüdür. Vücut potansiyelleri kaydedilirken, harici kaynaklardan gelen diğer birçok elektriksel potansiyel sinyal yoluna girebilir. Bu kaynaklar, kas aktivitesi, vücut hareketleri, kalpten gelen atımlar veya bilgisayar, lamba, cep telefonu veya diğer teşhis ekipmanı gibi yakındaki cihazlardan gelen elektrik kaçağı gibi sinyalleri içerebilir. Diferansiyel amplifikatör, istenmeyen sinyalleri ortadan kaldırmaya yardımcı olmak için her kanal için iki giriş kullanır. Bu işlemi yaparken iki girişte ortak olan herhangi bir gerilimi bastırır.

Frekans Filtreleri

Polisomnografide belirli dalga biçimlerine odaklanmak için frekans filtreleri kullanılır. Standart uyku tetkiki, beyin aktivitesi, göz hareketleri, kas aktivitesi, kalp ritmi ve hava akımı kanalları için kanalların kaydını içerir. Bu parametrelerin her biri için ilgilenilen aktivitenin frekans filtresi farklıdır (Tablo 1). Örneğin kas kanallarında yüksek frekanslı kas aktivitesini tespit etmek önemliyken, hava akımı kanallarında ise yavaş frekanslı solunum aktivitesine odaklanılır.

Yüksek frekans filtresi (high frequency filter [HFF]) ile belirli bir frekansın üzerindeki sinyallerin genliğini yaklaşık %70'e kadar azaltmaktadır. Düşük frekans filtresi (low frequency filter [LFF]) ise belirli bir frekansın altındaki sinyallerin genliğini yaklaşık %70'e kadar azaltacaktır.[3] HFF ve LFF aracılığıyla sistem tanımlanmış bir frekans aralığına odaklanmayı sağlar. Örneğin LFF ayarı 0,5 Hz'e ayarlandığında büyük ölçüde 0,5 Hz altındaki sinyaller ortadan kalkana kadar zayıflatılacaktır. Bunun tersine, 0,5 Hz'nin üzerindeki ve HFF ayarına kadar olan tüm frekansların kayda alınmasına izin verilecektir. Aynı konsept HFF için de geçerlidir. HFF ile 35 Hz'de bir kanal ayarlandığında amplifikatör 35 Hz'in üzerindeki sinyalleri büyük bir ölçüde azaltacaktır.[3]

Çentik (notch) filtresi ise güç hattı şehir şebekesi gürültüsüne

bağlı sinyal kirliliği (örn., 50 veya 60 Hz) ile ilişkili dar bir frekans aralığını önemli ölçüde azaltmak için kullanılan bir filtredir. Amerika Birleşik Devletlerinde 60 Hz, Avrupa ülkeleri ve Türkiye'de 50 Hz Notch filtresi kullanılmaktadır. EEG ve EOG kanalları gibi zaten 35 Hz'lik yüksek frekanslı filtrenin kullanıldığı kanallarda rutin olarak kullanılır. Ancak EMG kanalları gibi 100 Hz'lik yüksek frekanslı bir filtrenin kullanıldığı kanallarda, sinyali belirgin ölçüde etkileyeceği için, Notch filtresinin kullanılması önerilmez.[3]

Tablo 1. Önerilen filtre ayarları.[a]

	DÜŞÜK FREKANS	YÜKSEK FREKANS
EEG	0.3 Hz	35 Hz
EOG	0.3 Hz	35 Hz
EMG	10 Hz	100 Hz
EKG	0.3 Hz	70 Hz
Solunum	0.1 Hz	15 Hz
Horlama	10 Hz	100 Hz

EKG = elektrokardiyografi; EEG = elektroensefalografi; EMG = elektromiyografi; EOG = elektro-okülografi.

[a]Troester MM, Quan SF, Berry RB, et al; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 3. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2023 kaynağından uyarlanmıştır.[2]

Topraklama

PSG kaydında kullanılan üç farklı topraklama kullanılmaktadır. Bunlar şunları içerir:

- Hasta topraklaması (elektrot kutusundaki izo-toprak girişi). Bu nötr elektrot genellikle alına bağlanır. Tüm diferansiyel amplifikatörlerin girişlerini dengelemek için kullanılır ve ortak mod reddi için gereklidir.

- Çoğu amplifikatör, amplifikatörlere güç sağlamak için düşük seviyeli DC voltajı veren izole bir tıbbi sınıf güç kaynağı kullanır. Bunun için üç telli güç hattı kullanılır, bunlar; "sıcak (H)," "nötr (N)" ve "toprak" olarak adlandırılır.

- Amplifikatör devresinin topraklamasıdır.

Modern sistemlerde, hasta topraklaması hiçbir zaman doğrudan toprağa bağlanmaz. Hasta toprağı ile topraklama arasına her zaman bir akım sınırlama cihazı veya izolasyon cihazı yerleştirilir.

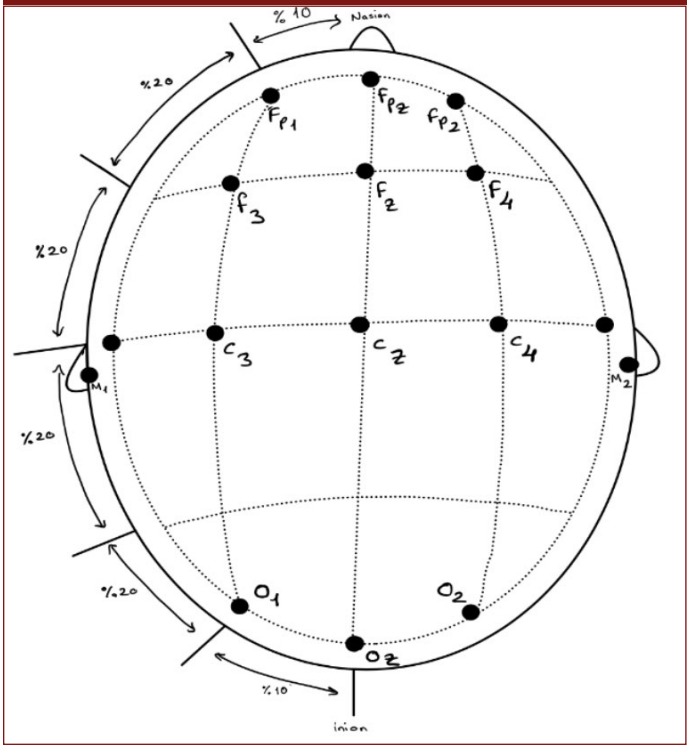
Hasta Bağlama Prosedürleri

Uluslararası 10/20 Sistemi (EEG Kaydı)

Beyin aktivitesini kaydetmek için elektrotları yerleştirmesinde uluslararası 10/20 elektrot yerleştirme sistemini kullanılır. Ölçüm sisteminin adı ölçümlerde kullanılan yüzdelerden türetilmiştir. Bu ölçüm sisteminde ilk olarak dört referans noktası belirlenir. Bunlar; burun köprüsü (nasion), oksipital protuberans (inion), sol pre-auricular nokta ve sağ pre-auricular noktadır. Elektrot bölgeleri daha sonra bu işaretler arasındaki mesafeler ölçülerek ve belirli uzunluklardan ziyade bu mesafelerin yüzdeleri kullanılarak bulunur. Bu, pediatriden yetişkinlere kadar değişen kafa şekilleri ve boyutları arasında doğru ve tutarlı elektrot yerleşimi sağlar.

Uluslararası 10–20 sisteminde, çift numaralı elektrotlar başın sağ tarafını ve tek numaralı elektrotlar sol tarafı ifade eder. Elektrotlar beynin üzerinde bulundukları bölüme göre isimlendirilirler. Örneğin, Fp1 ve Fp2 sol ve sağ ön frontal elektrotlar; F3 ve F4 sol ve sağ frontal elektrotlar; C3 ve C4 sol ve sağ santral elektrotlar; ve O1 ve O2 sol ve sağ oksipital elektrotlardır. Frontopolar, frontal, santral ve oksipital bölgelerde orta hattaki elektrotlar sırasıyla Fpz, Fz, Cz ve Oz olarak adlandırılır.4 Elektrot Cz'nin konumu başın tepesindedir ve tepe noktası olarak adlandırılır (Şekil 9). Yeni AASM puanlama manuel terminolojisindeki sol ve sağ mastoid elektrotlar sırasıyla M1 ve M2 olarak (daha önce A1 ve A2 olarak) adlandırılmıştır. Uyku izleme için kullanılan EEG elektrotlarının adlandırılması Tablo 2'de listelenmiştir.

Şekil 9. EEG elektrotlarının uluslararası 10–20 sistemine göre yerleştirilmesi.



Tablo 2. Standart polisomnografide kullanılan elektroensefalografi elektrotlarının isimlendirmesi.

	Sol	Sağ	Orta hat
Frontal	F_3	F_4	F_z
Santral	C_3	C_4	C_z
Oksipital	O_1	O_2	O_z
Mastoid	M_1	M_2	

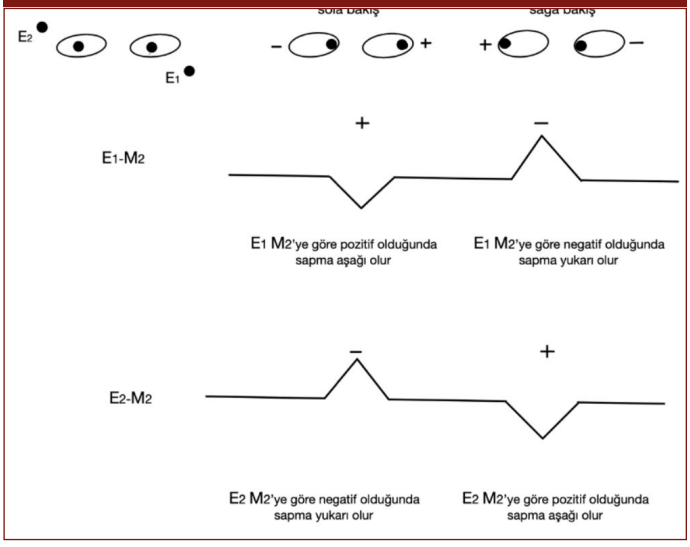
Elektrookülogram (EOG) Elektrotları

EOG uçları dış kantustan (göz kapaklarının birleştiği nokta) 1 cm yan ve 1 cm yukarı veya aşağı yerleştirilir. Sol EOG elektrodu (E1) sol dış kantustan 1 cm laterale ve 1 cm aşağıya yerleştirilir. Sağ EOG elektrodu ise (E2) sağ kantusun 1 cm lateraline ve 1 cm yukarısına yerleştirilir. Her iki EOG elektrodu, aynı referans elektroduna, genellikle sağ kulak memesi / mastoid bölgeye (M2) refere edilir. Bu yerleşim, hem yatay hem de dikey göz hareketlerinin

kaydedilmesini sağlar. Alternatif bir EOG bağlantısı, her iki EOG elektrodunu her bir gözün dış kantusundan 1 cm laterale ve 1 cm aşağıya yerleştirmektir. Bu durumda, referans elektrodunun Fpz alanına yerleştirilmesi önerilir.[3] Çocuklarda, yüzün daha küçük olması nedeniyle EOG elektrot yerleşimi her iki tarafta 0,5 cm'ye düşürülebilir.

Gözler bir elektrota doğru hareket ettiğinde pozitif bir voltaj kaydedilir. EEG kaydında, polarite kuralına göre, eğer bir elektrot referans elektrotla karşılaştırıldığında negatifse, sinyalin yukarı doğru sapmasına sahip olur (Şekil 10).

Şekil 10. EOG elektrotlarının yerleştirilmesi.



Çene Elektromiyogramı (EMG)

Polisomnografide kullanılan EMG kanalları bipolardır. Bu, sinyalini bir aktif ve bir referans elektrottan alan bir EEG kanalından farklıdır. Çenedeki kas aktivitesini kaydetmek için üç çene elektromiyogramı (EMG) elektrodu yerleştirilir. Bunlardan ikisi, çene EMG'si için birincil sinyali sağlarken, üçüncüsü, diğer derivasyonlardan birinin gece boyunca ayrılması durumunda yedek görevi görür. Kaliteli bir çene EMG'si uyku evrelerini belirlemede önemlidir. İlk elektrot, çenenin ortasına, mandibulanın alt kenarının 1 cm yukarısına yerleştirilir. Diğer ikisi çenenin altına yerleştirilir. İlki orta hattan 2 cm aşağı ve 2 cm soluna, diğeri 2 cm aşağı ve 2 cm sağa yerleştirilmelidir. Optimal çene EMG kayıtları için, biri çenenin üstünde ve diğeri aşağısında olan iki aktif giriş gereklidir.[3]

Elektrokardiyogram (EKG)

Polisomnografi montajları en az tek kanallı, iki uçlu bir elektrokardiyogram (EKG) kullanmalıdır. EKG, kalbin elektriksel aktivitesinin bir görüntüsünü sağlar. İki uçlu bir EKG bağlantısında, bir elektrot doğrudan sağ köprücük kemiğinin ortasına diğeri ise göğüs kafesinin sol alt tarafına yerleştirilir. Bu yerleşim, ikinci derivasyonu (Lead II) izlemeyi sağlar. Sol köprücük kemiğinin ortasının altına ek bir EKG elektrodu yerleştirilebilir. Bu, çekim sırasında diğer ikisinden birinin yerinden çıkması durumunda bir yedek elektrot görevi görebilir. Ayrıca, üç elektrot kullanmak, I. ve III. derivasyonların da görüntülenmesini sağlar.[4]

Hava Akım Sensörleri

Bir termal cihaz ve bir basınç dönüştürücü kanül olmak üzere iki hava akımı sensörü doğrudan burnun ve ağzın önüne yerleştirilir. Bu cihazlar hem burundan hem de ağızdan gelen hava akımını algılarlar.[3]

Solunum Çabası

Solunum çabasının tespiti için yaygın olarak göğüs ve karın çevresinde yerleştirilen efor kemerleri kullanılır. AASM respiratuar endüktans pletismografisi ya da poliviniliden florür teknolojisi kullanan kemerlerin kullanılmasını önermektedir. Kemerleri bağlarken hastanın nefes almasını kısıtlayacak veya rahatsız edecek kadar sıkı tutmamaya özen göstermelidir.[3]

Horlama Sensörü/Mikrofon

Horlama sensörü genellikle doğrudan hastanın boğazının ortasına yerleştirilir. Boğazda titreşimlerin en güçlü olduğu yeri bulmak için hastadan hafifçe öksürmesi istenir. Mikrofonun ise burun veya ağza yakın bir yere yerleştirilmesi tercih edilir.[3]

Bacak EMG Elektrotları

Sağ ve sol bacağın alt yarısının dışına iki elektrot yerleştirilir. Spesifik olarak, ön tibialis kasının ortasına 2-3 cm aralıklı olacak şekilde uygulanmalıdır. Ayak ve bacak hareketleri en iyi bu kastan algılanır. Her bacak için ayrı kanalların olması tavsiye edilir. Ancak ayrı bacak kanalları için yeterli kanal yoksa her bacağa bir elektrot yerleştirilebilir ve bu iki elektrot birbirine referans verilebilir. Fakat bu ideal değil çünkü sağ ve sol hareketlerin ayırt edilmesini zorlaştırabilir.[3]

Polisomnografi Tetkikinin Görüntülenmesi ve Skorlanması

Bir polisomnogram, gece boyunca kaydedilen birkaç farklı biyolojik parametrenin bir kombinasyonudur. Her parametrenin uyku problemlerini ve bozukluklarını belirlemeye yardımcı olmada kendi rolü vardır.

Veriler, 10 mm/sn'lik bir hızda görüntülenir. Polisomnografi için, EEG, EOG, çene EMG ve EKG aktivitesi, optimal olarak 30 saniyelik bir sayfa olarak görülür ve bu çoğunlukla "epok" olarak adlandırılır. Hava akımı gibi daha yavaş frekanslı kanallar için birkaç epok birleştirilerek değerlendirme yapılabilir. Bu sıkıştırma işleminde pencere genişlikleri 120 saniye (4 epok) ile 300 saniye (10 epok) arasında değişebilir.

EEG Kanalları

Polisomnografi cihazı üzerindeki ilk kanallar genellikle EEG'dir. AASM tarafından tavsiye edildiği gibi bir polisomnografi sırasında kullanılan standart EEG elektrotları; F3, F4, C3, C4, O1, O2, M1 (referans), M2 (referans)'dir. Standart bir polisomnografi yalnızca üç EEG kanalı (bir frontal, bir santral ve bir oksipital) gerektirse de gerektiğinde yedek olarak kullanılmak üzere genellikle altı keşif elektrotu yerleştirilir. EEG verileri öncelikle uyanıklığı belirlemek ve uykunun çeşitli aşamalarını ayırt etmek için kullanılır. Dalgaların genliği, frekansı ve morfolojisi (şekli), okuyucunun uyku evresini belirlemesine yardımcı olur. EEG'ler ayrıca nöbet aktivitesi ve

beta iğleri gibi diğer olayları tespit etmede de faydalıdır.4

Polisomnografi için önerilen EEG montajı referans montajdır. Referans montaj, her kanal için bir aktif elektrot ve bir referans elektrot kullanır. Standart bir tanısal polisomnografi aktif elektrot olarak sol tarafındaki F3, C3 ve O1'in sağ mastoid M2'ye referans alınmasıyla yapılır. Tersine, kafanın sağ tarafındaki elektrotların (yani F4, C4 ve O2) tümü M1'i referans alınabilir.[4]

EOG Kanalları

Beyin aktivitesine ek olarak, uyku sırasında göz hareketlerinin varlığı ve türü de çeşitli uyku evrelerini belirlemek için kullanılır. Kornea retinaya göre pozitif yüklü olduğundan, hasta elektrota baktığında polisomnografa pozitif bir sinyal gönderilir ve bu da kalemin aşağı doğru sapmasına neden olur. Hasta EOG elektrotundan uzağa baktığında, yukarı doğru bir kalem sapması oluşturan negatif yük oluşur.[4]

EMG Kanalları

EMG, kas aktivitesinin ve tonusunun kaydını gösterir. Uyku testinde kaydedilen EMG sinyalleri arasında çene, bacaklar ve bazı durumlarda kollar bulunur. Laboratuvar protokolüne veya özel hasta gereksinimlerine bağlı olarak diğer kas grupları da kaydedilebilir. Çene EMG'sinin genliği, gecenin başlangıcında nispeten yüksek olarak ayarlanır, bu nedenle uyku başlangıcında ve REM başlangıcında tonda hafif düşüşler daha kolay tespit edilebilir.

Çene bölgesindeki kas tonusu uyku evrelerini belirlemede kullanılan önemli bir kriterdir. Uyanıklıktan uykuya geçişte kas tonusu amplitüdü azalır ve hızlı göz hareketi (rapid eye movement [REM]) uykusu sırasında bu tonus çok daha fazla azalır. Çenedeki kas tonusunun bu değişikliği okuyucunun uyanıklığa karşı uykuyu ve REM'e karşı NREM'i belirlemesine yardımcı olur.

EMG'lerde belirli dalga formlarını veya şekillerini tanımlamak gerekli değildir, bunun yerine genlik değişikliklerinin belirlenmesi gereklidir. Amplitütteki keskin, ani değişiklikler kas hareketlerini göstermekle beraber amplitütteki kademeli, ince değişiklikler kas tonusunda bir değişikliği gösterebilir.

Çenedeki kas aktivitesinin tonusundaki değişiklik uyku evelemesinin haricinde; bruksizmi ve kafa hareketlerini belirlemeye de yardımcı olabilir. Bacak kas aktivitesini kaydetmek, olayla ile ilişkili bacak hareketi veya ekstremite hareketleriyle ilişkili hastalıklar ayrımına yardımcı olabilir.[5]

EKG Kanalı

Uyanıkken normal yetişkin kalp atış hızı dakikada 60-100 vuurdur. Uyurken bu hız ortalama dakikada 10-20 vuruş azalır. EKG, kalp atış hızı ve ritmi hakkında bilgi sahibi olmak ve hastanın gece boyunca güvenliğini sağlamak için polisomnografinin bir parçası olarak kaydedilir. Normal EKG ritmi P dalgası, QRS kompleksi ve T dalgasından oluşur. Hız, ritim ve dalgalar arasındaki mesafe bir bütün olarak, EKG'yi yorumlarken dikkate alınması gereken önemli faktörlerdir.

Solunumun azaldığı veya hiç olmadığı ve oksijenizasyonun azaldığı bazı uyku bozuklukları kardiyovasküler sistem üzerinde strese neden olur. Kalpteki bu ek zorlama aritmileri ve kalp hızı değişikliklerini tetikleyebilir. [5]

Solunum Kanalları

Polisomnografide kaydedilen solunum parametreleri hava akımı ve solunum çabasını içerir. Çoğu zaman bu, bir termal sensör, bir basınç dönüştürücü ve solunum çabası kayışları aracılığıyla gerçekleştirilir. Hava akımı öncelikle apneleri, hipopneleri ve diğer solunum bozukluklarını tespit etmek için kaydedilir. Solunum kanalları, polisomnografi cihazındaki AC kanallarının en yavaşıdır. Dalga biçimi sinüzoidaldir ve frekansı nefesin hızıyla belirlenir. Dalganın genliği ise solunan havanın hacmi ile belirlenir. Daha derin bir nefes, daha yüksek genlikli dalgayla sonuçlanır. Sürekli pozitif hava yolu basıncı (continuous positive airway pressure [CPAP]) titrasyonu sırasında, hava akımı genellikle CPAP makinesi tarafından bir doğru akım (direct current [DC]) kanalı olarak kaydedilir.

Solunum olayları, hava yolu tıkanıklığının (obstrüktif apne ve hipopne) veya merkezi sinir sisteminin bir sonucu (santral apne) olarak ortaya çıkabilir. Obstrüktif ve santral olayları ayırt etmek için solunum çabasıyla ilgili veriler toplanmalıdır. Solunum çabası verileri, hastanın nefes almaya çalışıp çalışmadığını belirlemek için en sık karın ve göğüs çevresine yerleştirilen kemerlerden toplanır. Solunum çabası eksikliği, solunum çabası kanallarında genlikte bir düzleşme ile karakterize edilirken, devam eden çaba, dalga biçiminde sürekli patern değişikliği ile belirlenir.[5]

Oksijen Doygunluğu (SpO2)

SpO2, bir nabız oksimetresi tarafından okunan kandaki oksijen doygunluğunun bir ölçümüdür. Polisomnografide nabız oksimetresi, hastanın uykusunu bozmadan gece boyunca sürekli bir oksijen satürasyonu ölçümü sağlar. Oksijen satürasyonu hakkında bilgi toplamak, solunum olaylarını tanımlamaya yardımcı olur.

Solunum rahatsızlığı olmayanlarda, doygunluk gece boyunca oldukça sabit kalır. Normal sağlıklı bir yetişkinde SpO2 %95 veya daha fazla olmalıdır. Apne ve hipopne gibi solunum olayları sırasında oksijen satürasyonu azalır.

Bir apne veya hipopne başlangıcından oksijen desatürasyonunun başlangıcına kadar tipik olarak birkaç saniyelik bir gecikme vardır. Bir solunum bozukluğuna yanıt olarak oksijen desatürasyonu, %1 ila %40 arasında değişebilir. Bu farklılıklar, solunum bozukluklarının sıklığı ile birlikte genellikle vakanın ciddiyetini tanımlar.[5]

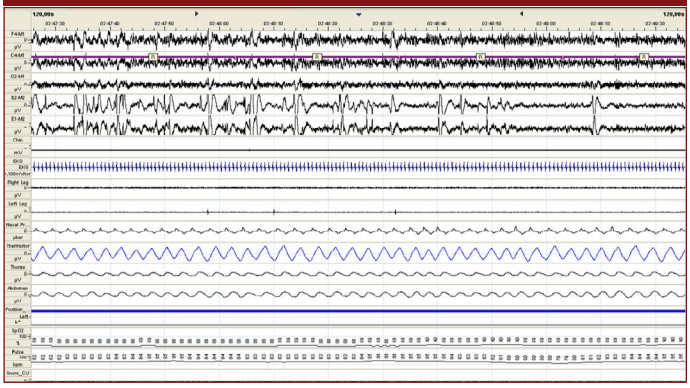
Vücut Pozisyonu

Vücut pozisyonu kanalı, vücut pozisyonu sensöründen alınan okumalarla belirlenen hastanın yattığı pozisyonu gösteren bir DC kanalıdır. Vücut pozisyonu sensörü göğsün ortasına yerleştirilir ve tipik olarak vücut pozisyonunu sırtüstü, sol, sağ, yüzüstü veya dik olarak gösterir.

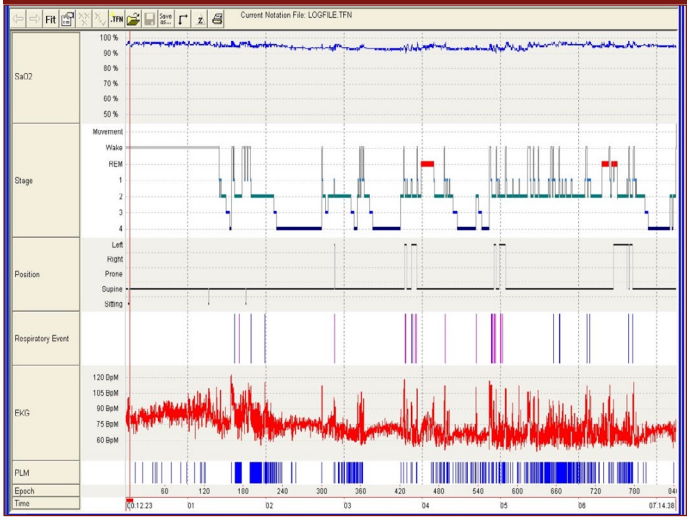
Uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda vücut pozisyonu özellikle önemlidir. Obstrüktif uyku apnesi olan birçok hasta, sırtüstü pozisyondayken daha şiddetli semptomlara sahiptir. Bu nedenle, "pozisyonel eğilimleri" belirlemek için tanısal polisomnografi sırasında vücut pozisyonu hakkındaki bilgileri belgelemek önemlidir. Ayrıca, PAP titre edilirken, hasta sırtüstü pozisyondayken uykuda solunum bozukluğunun düzeltilmesi önemlidir.[5]

Yukarıda ele alınan tüm kayıtlamaların kurallara uygun bir şekilde yapılmasını takiben, Şekil 11'de tüm kanalların görüldüğü 30 saniye süreli bir PSG epoğu örneği ve Şekil 12'de skorlaması yapılan bir PSG raporu (hipnogram) örneği verilmiştir.

Şekil 11. PSG'de 30 saniye süreli bir epok.



Şekil 12. Hipnogram.



Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Richard Berry, MD, Sleep Stages and Basic Sleep Monitoring; Julie Goolsby, *Fundamentals of Sleep Medicine*, 1st Edition, Philadelphia ,2012 by Saunders; an imprint of Elsevier Inc. p.1-11. **[Crossref]**
2. Troester MM, Quan SF, Berry RB, et al; for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. Version 3. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2023.
3. Lisa M. Endee, Diagnostic Equipment; International Edition, *Sprigg's Essentials Of Polysomnography: A Training Guide And Reference For Sleep Technicians*, 3rd Edition, Stony Brook, NY, Jones & Bartlett Learning 2021, p.349-418.
4. Richard Berry, MD, Differential Amplifiers, Digital Polysomnography, and Filters ; Julie Goolsby, *Fundamentals of Sleep Medicine*, 1st Edition, Philadelphia ,2012 by Saunders; an imprint of Elsevier Inc. p.13-26.
5. Lisa M. Endee, Viewing a Polysomnogram; International Edition, *Spriggs's Essentials Of Polysomnography: A Training Guide And Reference For Sleep Technicians*, 3rd Edition, Stony Brook, NY, Jones & Bartlett Learning 2021, p.476-520.

BÖLÜM 13.4
BİYOKİMYASAL İNCELEMELER VE OTOANTİKORLAR VE BEYİN OMURİLİK SIVISI

Melih TÜTÜNCÜ

DOI: 10.5152/83134

Biyokimyasal İncelemeler ve Otoantikorlar ve Beyin Omurilik Sıvısı

Biochemical Tests and Autoantibodies and CSF

BÖLÜM HAKKINDA

Bu bölümde, nörolojide kullanılan yardımcı tanı yöntemlerini ele alınmaktadır. Ana başlıklar altında biyokimyasal testler, otoantikorlar ve beyin omurilik sıvısı (BOS) analizleri incelenmiştir. Biyokimyasal testler, organ fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla plazma kullanılarak yapılan testlerdir. Bu testler, nörolojik hastalıkların tanısında destekleyici bilgi sağlamak için kullanılır. Örneğin, kan sayımı testi anemi, yorgunluk ve halsizlik gibi semptomlarla nörolojik hastalıkları ayırt etmede yardımcı olabilir. Ayrıca, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolit bozuklukları ve glukoz düzeyleri gibi testler de nörolojik değerlendirmede önemlidir. Otoantikorlar, otoimmün nörolojik bozuklukların tanısında kritik rol oynar. Bağışıklık sistemi işleyişini ve etkileyen faktörleri tanımak, otoimmün hastalıkları tanısını koymada önemlidir. Multipl skleroz (MS) ve myastenia gravis (MG) gibi hastalıklarda otoantikorların varlığı genetik faktörlere bağlı olarak artabilir. Otoantikor testleri, hastalığın doğrulanması, tedavi kararlarının verilmesi ve kanser taraması gibi çeşitli klinik avantajlar sağlar. Beyin omurilik sıvısı (BOS) analizleri, merkezi sinir sistemini etkileyen birçok durum için tanısal bir araçtır. Lomber ponksiyon ile elde edilen BOS; enfeksiyonlar, subaraknoid kanama, demiyelinizan hastalıklar ve malignite gibi çeşitli durumların değerlendirilmesinde kullanılır. BOS'un normal bileşimi ve farklı patolojilerdeki spesifik bulgular detaylandırılmıştır. Örneğin, bakteriyel menenjitte BOS'ta yüksek beyaz kan hücresi sayısı ve düşük glukoz seviyesi görülürken, viral menenjitte genellikle lenfosit baskınlığı ve normal glukoz seviyesi bulunur.

Anahtar kelimeler: Biyokimyasal testler, otoantikorlar, beyin omurilik sıvısı

ABOUT the CHAPTER

This section addresses auxiliary diagnostic methods used in neurology. It examines biochemical tests, autoantibodies, and cerebrospinal fluid (CSF) analyses under main headings. Biochemical tests are conducted using plasma to evaluate organ functions. These tests provide supportive information for the diagnosis of neurological diseases. For example, a blood count test can help differentiate neurological diseases from symptoms such as anemia, fatigue, and weakness. Additionally, liver and kidney function tests, electrolyte imbalances, and glucose levels are also important in neurological assessment. Autoantibodies play a critical role in diagnosing autoimmune neurological disorders. Understanding the functioning of the immune system and the factors affecting, it is crucial for diagnosing autoimmune diseases. The presence of autoantibodies in diseases such as multiple sclerosis (MS) and myasthenia gravis (MG) may increase due to genetic factors. Autoantibody tests offer various clinical advantages, including confirmation of the disease, treatment decisions, and cancer screening. Cerebrospinal fluid (CSF) analyses are a diagnostic tool for many conditions affecting the central nervous system. CSF obtained through lumbar puncture is used to evaluate various conditions such as infections, subarachnoid hemorrhage, demyelinating diseases, and malignancies. The normal composition of CSF and specific findings in different pathologies are detailed. For instance, bacterial meningitis typically presents with high white blood cell counts and low glucose levels in the CSF, while viral meningitis usually shows lymphocyte predominance and normal glucose levels.

Keywords: Biochemical test, autoantibodies, cerebrospinal fluid analyses

Bu bölümde, nörolojide kullanılan yardımcı tanı yöntemlerini ele alınmaktadır. Ana başlıklar altında biyokimyasal testler, otoantikorlar ve beyin omurilik sıvısı (BOS) analizleri incelenmiştir.

Biyokimyasal Testler

Plazma kan hücrelerinin eliminasyonu sonucunda kalan enzimler, proteinler ve eser

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Melih Tütüncü

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: tutuncumelih@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Tütüncü M. Biyokimyasal incelemeler ve otoantikorlar ve beyin omurilik sıvısı. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 240-249. Cilt I.

elementlerden oluşmaktadır ve biyokimyasal testler plazma kullanılarak yapılmaktadır. Biyokimyasal testler organların fonksiyonlarını değerlendirmek için yapılmaktadır. Bu testler ön tanı da düşünülen hastalıkları doğrulamak ya da desteklemek için kullanılmaktadır. Kan tahlilleri; yaş, cinsiyet, tahlil saati, açlık veya tokluk veya mevsimlere göre değişiklik gösterebilir. Kan tahlili değerlendirilen kişinin mevcut durumu hakkında bilgi verebileceği gibi, sağlıklı bireyin gelecekte karşılaşabileceği hastalıklar hakkında ipucu da verebilir. Kan tahlilleri tek başına yeterli değildir. Mutlaka hastanın detaylı hikayesi alınarak, muayene edilmeli ve diğer radyolojik tetkiklerle beraber kan tetkikleri birlikte değerlendirilmelidir.

Nörolojik hastalıklarda diğer dahili branşlarda kullanılan testleri kullanılır. Bazı özel durumlarda hastalıklara yönelik tester istenmektedir. Bu bölümde nörolojide sıkça kullanılan testlerden ve kullanım yerlerinden kısaca bahsedilecektir. Kan sayımı testi en sık kullanılan testlerden birisidir. Anemi yorgunluk ve halsizlik yapabileceği için nörolojik hastalıklarla karışabileceğinden rutinde istenmektedir. Hemogram, demir tahlili, demir bağlama kapasitesi, ferritin, bu grupta yer alır. Kan sayımı bağışıklık sistemini baskılayan ya da modifiye eden hastalarda ilaçların yarattığı lenfopeni lökopeni açısından faydalıdır. Trombosit düzeyi ve fonksiyonu kanama ile gelen hastalarda ve ilaç takiplerinde kullanılmaktadır. Ayrıca bu grupta istenen ferritin ve demir bağlama kapasitesi huzursuz bacaklar sendromunda tedaviye başlamadan önce istenmektedir. Eksikliği olan hastaların replasmanı bazen dopaminerjik tedaviye gerek kalmadan şikayetlerin geçmesine sebep olmaktadır. B12 eksikliği anemi dışında karıncalanma, uyuşukluk gibi parestetik nörolojik semptomlara yol açabilir. Derin B12 eksikliğinde refleks değişiklikleri, kas güçsüzlüğü, kognitif değişiklikler,, tat almada azalma, bilinç seviyesinde bozulma ve psikoz dahil olmak üzere ağır nörolojik tablolara yol açar.[1] Folik asit bir başka anemi sebebi olup onunda eksikliğinde nörolojik semptomları mevcuttur. Epilepsi ilacı (valproik asit) kullanan hastalarda folik asit verilmezse bebekte nöral tüp defektleri meydana gelebilir.[2]

Karaciğer fonksiyon tahlilleri olan SGOT (AST), SGPT (ALT), alkalin fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH) nörolojide birçok yerde kullanılmaktadır. Bu enzimler karaciğer fonksiyonlarını göstermekte olup karaciğer hastalıklarında yükselmektedir. Karaciğer hastalığı olan hastalarda nörolojik olarak şuur etkilenmesi, hareket bozukluğu, tremor gibi bulgulara yol açan hepatik ensefalopati hastalarında yol göstericidir. Hepatik disfonksiyonu olan hastalarda polinöropati ve miyopatide gözlenmektedir. Ayrıca birçok hastalıkta kullanılan ilaçlar karaciğerde metabolize olduğu için ilaç toksik etkileri açısından takipte kullanılmaktadır. Kas hücrelerinin içinde de AST, ALT, LDH bulunduğu için kas yıkımı ile giden hastalıklarda bu enzimlerin hepatik hasarlanma kadar yüksek olmasa da yükseldiği akılda tutulmalıdır.[3]

Renal fonksiyonları değerlendirmek için üre, kreatinin, ürik asit, tam idrar tahlili (TİT) ve idrar kültürü kullanılmaktadır. Üre yüksekliği sensorimotor polinöropatiden üremik ensefalopatiye kadar değişik nörolojik bulgularla seyreden hastalıklara yol açabilir. Renal atılımı olan ilaçların takibinde renal fonksiyon testleri çok kullanılmaktadır. İdrar yolu enfeksiyonu otonom disfonksiyonu olan demans, MS, nöropati, parkinsonizmi olan hastalarda sık görülmektedir. İdrarın steril olması gerektiğinden bu hasta grubunda veya immunsupresif tedavi alacak hastaların tedaviye hazırlanması için istenmesi gerekmektedir. Demansı olup deliryum tablosu ile başvuran hastada mutlaka idrar yolu enfeksiyonu araştırılmalıdır. [4]

Tiroid hastalıkları için ise başlıca, T3, T4, TSH, fT3, fT4, TSH Reseptör Antikoru, Anti TG, Anti TPO tahlili istenmektedir. Tiroidin az veya çok çalışması değişik metabolik tablolara yol açabileceği gibi nörolojik tablolara da sebep olmaktadır. Tirotoksik krizde ajitasyon ve konfüzyondan komaya kadar gidebilen bir tablo ortaya çıkabilir. Miyopati, polinöropati, karpal tünel sendromu ya da Hashimoto ensefalopatisi tiroid bozukluğu olan hastalarda gözlemlenebilir.[5]

Elektrolit bozuklukları için potasyum (K), sodyum (NA), kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg) sık istenilen tetkikler arasındadır. Sodyum eksikliğinde kognitif bozukluktan komaya kadar tablo görülebilir. Miyokloni, asteriksis görülebilir. Uygunsuz ADH salınımı hiponatremi sebebi olabilir, bu bakımdan uygunsuz ADH yapabilen ilaçlar (diüretik, haloperidol, SSRI, okskarbazepin) başlandığında sodyum takibi gerekir. Potasyum bozukluğu paralizi, azalmış DTR ve güçsüzlük yapabilir. Ciddi eksikliğinde rhabdomyoliz, tetani de görülebilir. Kalsiyum eksikliğinde nöbetler, konfüzyon, kramplar, kognitif bozukluklar görülebilir. Magnezyum eksikliği kalsiyum eksikliğine benzerdir genellikle birlikte görülür. Güçsüzlük, kramp, depresyon, DTR kaybı ve bozulmuş nöromüsküler iletiler görülür.

Glukoz, HgbA1C, şeker yükleme ve insülin seviyesi şeker metabolizması için kullanılır. Bozulmuş şeker metabolizması senkoba neden olabilir ve hipoglisemi atakları epilepsi ile karışabilecek tanılar arasındadır. Diabetes Mellitus (DM) edinsel nöropatinin en sık nedenlerinden birisidir. El ve ayak parmak uçlarında uyuşma, parestezi, DTR kaybı ve güçsüzlük görülebilir. Otonomik disfonksiyon, poliradikülopati, kranial nöropati sebepleri arasında DM yer almaktadır. İnme risk faktörleri arasında DM yer aldığından tüm ateroskleroz hastalarında bakılması gerekmektedir.[6]

Kreatin kinaz kas hastalıklarının göstermede kullanılan önemli bir testtir. Aşırı yüksekliğinde Duchene ve Becker distrofisi, Acid maltaz eksikliği, rhamdomiyoliz, travma ve enfeksiyonlar akla gelebilir. Ayrıca Limb-Girdle distrofisinde, çeşitli immun kaynaklı miyopatilerde yükselebilir. Travmalar ve enjeksiyonlarda CK yüksekliği yapabildiğinde CK yüksekliği olan hastada hikâyede mutlaka sorulmalıdır. Gerçek epileptik nöbet ile somatik bozuklukları ayırımında da yardımcı olabilir.[7]

Hareket bozuklukları ayırıcı tanısında Wilson hastalığı yer aldığından serum bakır, seruloplazmin düzeyleri ayırıcı tanıda bakılmaktadır. Tümör belirteçleri bir paraneoplastik sendrom düşünülüyorsa ilk olarak istenebilir. Enfeksiyon hastalıkların sebep olduğu çeşitli nörolojik hastalıklar mevcut olduğundan hastalık özelinde istenebilir. Ayrıca immünsupresif ilaçlara (B hücre baskılayıcı tedaviler) başlamadan önce mutlaka hastada aktif hepatit taşıyıcılığı ya da Hepatit C veya HIV açısından bakılmalıdır. Metabolik hastalık düşünülen hastalıklarda geniş metabolik testler istenebilir.

Otoantikorlar

Otoantikorları anlamak için bağışıklık sistemin çalışmasını ve etkileyen faktörleri bilmek gerekmektedir. Bağışıklık sistemi, bizi çok sayıda enfeksiyöz ajandan korumak için olağanüstü bir yeteneğe sahip olacak şekilde evrimleşmiştir. Ancak, bireylerin tahminen %4,5'inde bağışıklık sistemi korumak üzere tasarlandığı

bireye saldırmaktadır ve otoimmun hastalıklara yol açmaktadır. Multipl sklerozda (MS) ve myastenia graviste (MG), dizigotik ikizlerde ~%5'e kıyasla monozigotik ikizlerde yaklaşık %25-35 oranında hastalığa yatkınlık oluşu genetik faktörlerin otoimmün hastalıklarının nedenselliğine katkıda bulunmaktadır.[8] Özellikle MHC lokusu, otoimmün hastalık riskine diğer lokuslardan daha fazla katkıda bulunur. Antijen sunan hücreler üzerindeki MHC-II molekülleri peptitleri yakalar ve T hücrelerine sunar. MHC lokusu aynı zamanda insan genomundaki en polimorfik lokustur ve peptidleri bağlama ve etkili bir şekilde sunma konusunda farklı bir yeteneğe sahiptir. Bu tür varyasyonlar, oto-antijenlere karşı bağışıklık yanıtlarında bireyler arasındaki farklılıklarda önemli bir rol oynar ve spesifik MHC alelleri ile otoimmün hastalığa yatkınlık arasındaki güçlü ilişkinin temelini oluşturur. Buna ek olarak, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), otoimmün hastalık geliştirme riskini küçük ila orta miktarda artıran yüzlerce tek nükleotid polimorfizmi (SNP; genomda tek nükleotid düzeyinde varyasyonlar) tanımlamıştır. Bu SNP'lerin çoğu genomun kodlama yapmayan bölgelerindedir ve bu ince varyasyonların moleküler ve hücresel sonuçları karmaşıktır ve büyük ölçüde tanımlanmamıştır. Ancak otoimmün hastalık riski SNP'lerinin kilit immünolojik yolaklardaki genlerde kümelendiği bilinmektedir.[9]

Otoantikor pozitif sonuçlarının güvenilirliği, test için kullanılan tahlile ve biyolojik örneğe (serum veya BOS) ve testin yapıldığı ortama bağlıdır. Farklı laboratuvar testleri, test edilen otoantikor ve özelliklerine bağlı olarak farklı özgüllük ve hassasiyet taşır ve tüm testler mevcut tüm nöral otoantikorlar için uygun değildir. Otoantikorlar için hem serum hem de BOS test edilmelidir. BOS nöronal antikorları serum antikorlarından daha spesifiktir ve bazı durumlarda antikorlar sadece BOS'ta bulunur. Örneğin, NMDAR ensefalitinde, hastaların ~%15'inde serumda anti-NMDAR antikorları bulunmaz. Bunun aksine, NMOSD ve LGI1 ensefaliti hastalarının ~ %10'unda antijene özgü otoantikorların BOS'ta değil sadece serumda tespit edilebildiği unutulmamalıdır. Klasik paraneoplastik hastalıklardaki otoantikorlar (örn. anti-Hu, anti-Ri) daha spesifiktir veya sadece serumda tespit edilir. Benzer şekilde, anti MOG seropozitif hastaların sadece küçük bir kısmında BOS'ta tespit edilebilir antikorlar bulunmaktadır.[10]

Antikor bakılması genellikle indirekt İmmün floresan veya immünohistokimya veya radyoimmünoassay yöntemleri ile olur. Ancak kesin doğrulama için hücre bazlı antikor veya Western Blot tahlili gerekebilir. Klasik paraneoplastik bozukluklar için ilk tarama Western Blot ile yapılır ve otoimmün ensefalit için klinik şüphe yüksekse hücre bazlı tahlillerde kullanılabilir. Sağlıklı kontrollerde IgM veya IgA antikor pozitifliği görülebileceğinden immünoglobulin sınıfının belirlenmesi önemlidir ve klinik olarak anlamlı kabul edilmeden önce dikkatli olunmalıdır. Düşük titreler yanıltıcı olabileceğinden antikor pozitifliği uygun klinik bulguları olan hastalarda değerlendirilmelidir. Antikor titre düzeyleri hastalık şiddeti hakkında bilgi verebilir. NMDAR ensefalitinde yüksek antikor titreleri kötü bir sonuçla ilişkilidir, ancak antikor pozitifliği iyileşmeden sonra da devam edebileceği akılda tutulmalıdır.[11] Bu nedenle tedaviyi yönlendirmek için klinik değerlendirme şarttır.

Otoimmün nörolojik bozukluk şüphesi olan hastalarda spesifik nöral otoantikorların tanımlanması, klinisyene önemli avantajlar sağlar:

1. Tanısal doğrulama: otoimmün nörolojik bozukluk tanısının doğrulanması, tedavi gecikmelerinden, uygun olmayan tedavilerden ve gereksiz tanı prosedürlerinden (örn. beyin biyopsisi) kaçınmak için çok önemlidir.
2. Tedavi kararı verilmesi: farklı antikor aracılı bozuklukların tedavileri de farklı olur ve uygunsuz olan tedaviler diğer otoimmun hastalıkların tetiklenmesine neden olabilir. Örneğin, multipl skleroz tedavisinde yaygın olarak kullanılan hastalık modifiye edici ajanlardan interferon ve fingolimod, AQP4 ve MOG antikoru ile ilişkili bozuklukları daha da kötüleştirebilir.
3. Kanser taraması: belirli nöral otoantikorlar belirli kanser türleriyle güçlü bir şekilde ilişkilidir ve kanser klinik olarak ortaya çıkmadan aylar ile yıllar önce ortaya çıkarak erken tanı ve tedaviye olanak sağlayabilir. Eğer kanser tespit edilememişse bu hastalarda düzenli olarak kanser taramaları 6 ayda bir yapılmalıdır.[12]

Otoimmün Hastalığı Tetikleyebilecek Faktörler

a. Enfeksiyonlar

Tam olarak anlaşılmamış olsa da epidemiyolojik ve klinik kanıtlar otoimmün hastalığın enfeksiyonlar tarafından tetiklenebileceğini düşündürmektedir. MS'te, Ebstein-Barr virüs enfeksiyonunu geçirmiş olmanın, yeniden aktive olabilen oto-reaktif bellek T hücrelerini uyararak hastalığa sebep olabileceği düşünülmektedir.[13] Benzer şekilde, MOG-antikoru ile ilişkili hastalıktan önce yüksek oranda enfeksiyon varlığı kaydedilmiştir. Konağın kendi antijenleri ile mikrobiyal antijenler arasındaki moleküler taklit, bu ilişkiyi açıklamak için öne çıkan hipotezdir. Klasik olarak moleküler taklite örnek, sinir sisteminde Campylobacter jejuni enfeksiyonundan sonra Guillain Barre sendromunun (GBS) gelişmesidir.

b. Mikrobiyota

Mikrobiyota, mukozal yüzeylerde ve deride konakçı ile faydalı bir birliktelik içinde yaşayan trilyonlarca mikroorganizmadan oluşan bir ekosistemdir. Yakın zamanda, düzensiz bağırsak mikrobiyotası ile beyin otoimmünitesi arasında şaşırtıcı bir bağlantı kurulmuştur. MS'te CD4+ T hücreleri bağırsakta MSS miyelinlerine karşı aktive olabilir, MSS'ye gidebilir ve miyelin veya diğer MSS antijenleriyle çapraz reaksiyona girerek hastalığa yol açabileceği düşünülmektedir.

c. Tümörler

Kanser hastalarında onko-nöral antijenler, sinir sistemine karşı yanlış yönlendirilmiş anormal bir otoimmün yanıtı tetikleyebilir (para-neoplastik bozukluklar). Onko-nöral antijenlerin sıklıkla ortaya çıkmasına rağmen, kanser hastalarının yalnızca küçük bir oranında (←%1) paraneoplastik sendromlar geliştiğini belirtmek gereklidir. Bunun nedeni, oto-reaktif T hücrelerinin aktive olması için mutasyonların tümör antijenlerinde mevcut olması gerekebilir ve ikinci olarak, tümör peptidinin T hücrelerine etkili antijen sunumu da hastanın MHC molekülleriyle uyumluluk gerektirir.14 Örneğin over teratomunda (NMDA ensefaliti ile ilişkili), tümörün kendisi olgun veya olgunlaşmamış nöral doku içerir. Ölen tümör hücreleri tarafından salınan antijenler, T hücrelerini aktive etmek için bölgesel lenf düğümlerindeki antijen sunan hücreler tarafından alınabilir, işlenebilir. Ayrıca, NMDAR ensefaliti ile başvuran bazı hastalarda over teratomları içinde ektopik germinal mer-

kezler tanımlanmıştır. Bunlar devam eden oto-antikor üretiminin kaynağı olabilir.

d. D Vitamini

D Vitamini, kalsiyum homeostazındaki rolünün yanı sıra önemli bir immünomodülatör, anti-inflamatuar ve anti-oksidandır. Birçok çalışma, D Vitamini B hücre çoğalmasını engelleyerek ve antikor üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca T hücre çoğalmasını ve Th1 ile Th17 hücrelerinin farklılaşmasını azaltır. Son olarak Treg hücrelerini artırarak ve pro-inflamatuar sitokinlerin salgılanmasını azaltarak bağışıklık sistemi üzerinde etkili olduğunu göstermektedir.

D Vitamini esas olarak ultraviyole ışığa maruz kaldıktan sonra deride üretilir ve hipovitaminoz MS'in daha yaygın olduğu kuzey enlemlerinde güneş ışığına maruz kalmanın azalmasıyla ilişkilendirilmiş ve MS ile D Vitamini seviyelerinin incelenmesine sebep olmuştur. Ancak bu çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. D Vitamini düzeylerinin MS insidansında azalma ile ilişkili olduğu ve düşük D vitamin düzeylerinin çocuk hastalarda MS gelişimine yatkınlığı artırdığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, diğer çalışmalar hastalar ve kontroller arasında D Vitamini seviyesinde bir fark olmadığını göstermiştir. MS hastalarında nüksleri, progresyonu veya MRI lezyonlarını azaltmada D Vitaminin tedaviye ekleme uygulamasının hiçbir faydası olmadığı sonucuna varılmıştır. D Vitamininin sinir sistemi otoimmün hastalıklarındaki rolü devam eden bir araştırma konusudur.[15]

Sinir Sistemi Otoimmün Hastalıkları

Nöral otoantikorlar genellikle hedef antijenlerinin hücresel konumuna göre sınıflandırılır; hücre içi, hücre yüzeyi veya sinaptik. Genel bir kural olarak, antikor bağlanması için erişilebilir olmayan hücre içi antijenleri (örn. nükleer, sitoplazmik) hedef alan otoantikorların doğrudan patojenik olmadığı, bunun yerine ağırlıklı olarak hücre aracılı sitotoksik bir sürecin biyobelirteçlerini temsil ettiği düşünülmektedir.

Aksine, hücre yüzeyini veya sinaptik antijenleri hedef alan antikorlar, hedeflerine doğrudan bağlanma yoluyla etki eder ve doğrudan patojenik olma olasılıkları daha yüksektir. Antikor aracılı hücre hasarı/işlev bozukluğunun önerilen mekanizmaları arasında hedef antijenin blokajı ve internalizasyonu, antikora bağlı komplemen aktivasyonu ve hücresel sitotoksisite, protein-protein etkileşimlerinin inhibisyonu ardından hücresel bağlantı kaybı ve hücre iskeleti mimarisinin bozulması yer almaktadır.[7] Glial antijenleri (örn. AQP4, GFAP, MOG) hedef alan otoantikorlar ağırlıklı olarak MSS demiyelinizasyonu veya perivasküler enflamasyon ile ilişkilidir ayrıca oligodendrositik veya astrositik yapıların bozulması yoluyla dolaylı olarak nöron kaybına yol açabilir.

a. Hücre içi nöronal antijenlere karşı otoantikorlar (klasik paraneoplastik bozukluklar)

Bu antikorların (anti-Hu, ant-Ri ve anti-Ma gibi) varlığı neredeyse her zaman altta yatan bir malignitenin varlığı ile ilişkilidir (Tablo-1). Bu bozuklukların, nöronlar tarafından da ifade edilen tümör proteinlerine (onkonöral antijenler) karşı yanlış yönlendirilmiş bir bağışıklık tepkisinden kaynaklandığına inanılmaktadır. Bu paraneoplastik MSS hastalıkları olan hastalar antikorların veya antikor üreten hücrelerin ortadan kaldırılmasını içeren immün terapötik stratejilere zayıf yanıt vermektedir.

Tablo 1. Hücre içi antijenleri hedef alan patojenik olmayan oto-antikorlar (klasik paraneoplastik bozukluklar); Ağırlıklı olarak sitotoksik CD8+ T hücresi aracılıdır; Genellikle immünoterapiye dirençli

Hedef antijen	Oto-Ab İşaretçisi	Ana klinik özellikler	Tümor ilişkisi(%)	Tümor tipi
Ma1, Ma2	Ma, Ma2	Limbik, beyin sapı/ diensefalik ensefalit, oftalmopleji, gündüz aşırı uykululuk	>90%	Testis,NSC-LC, GIS, Meme, Over, Kolon
Hu (Elav4)	Hu (ANNA1)	Duyusal nöronopati, limbik ensefalit,ensefalomiyelit, gastroparezi, kardiyak aritmi	>90%	SCLC, NSC-LC Prostat, Meme, GIS
CDR2, CDR2L	Yo (PCA1)	Paraneoplastik serebellar dejenerasyon	>90%	Over, Meme
Amfifizin	Amfifizin	Ensefalit, Stiff Person sendromu, miyelopati, nöronopati/nöropati	>80%	SCLC, Meme
Kelch-like protein 11	Anti-Kelch11	Ataksi, vertigo, diplopi, işitme kaybı, nöbetlerle kendini gösteren rombensefalit	~80%	Testis germ hücreli tümörler
GAD65	Anti-GAD65	Katı kişi spektrum bozukluğu; Serebellar ataksi, epilepsi; limbik ensefalit	4%	Meme, akciğer, tiroid, timoma

b. Nöronal Hücre Yüzeyine ve Sinaptik Reseptör Proteinlerine Karşı Otoantikorlar

Bu hastalıklarda kanser birlikteliği daha az sıklıktadır (kanser birlikteliğinin daha yaygın olduğu GABABR ve AMPAR ensefaliti hariç). Yakın zamanda tanımlanan birkaç ensefalitin (NMDAR, LGI1 ve CASPR2 ensefaliti gibi) nöronal hücre yüzey proteinlerinin hücre dışı epitoplarına bağlanan otoantikorların patojenik etkisine ikincil olduğu gösterilmiştir (Tablo-2). Bu patojenik otoantikorların etkisini ortadan kaldırmak veya nötralize etmek için uygulanan immünoterapi etkilidir.[16] Benzer şekilde, nöromüsküler kavşaktaki hücre yüzeyi proteinlerine (asetilkolin reseptörleri ve voltaj kapılı kalsiyum kanalları) karşı otoantikorlar patojeniktir ve myastenia gravis veya Eaton-Lambert sendromu ile sonuçlanır.

Otoimmün ensefalitin ortaya çıkışı enfeksiyonlara bağlı ensefalite benzer olabilir. Ensefalit, bilinç düzeyinde azalma veya değişiklik, letarji, kısa süreli hafıza kaybı, apati, sinirlilik, ajitasyon gibi kişilik değişiklikleri ve yaygın olarak nöbetler gibi akut veya subakut semptomlarla kendini gösterir. Enfeksiyöz nedenler dışlandıktan sonra, bilişsel gerileme, davranış değişiklikleri ve nöbetlerin (tipik olarak inatçı ve anti-epileptik ilaçlara dirençli) akut veya subakut gelişimi, otoimmün ensefalitin düşünülmesini sağlamalıdır. Nöbetler en sık NMDAR, LGI1 ve GABABR antikorları ile otoimmün ensefalitte ortaya çıkar. Limbik ensefalit HSV veya HHV6 ensefaliti gibi MSS enfeksiyonlarından da kaynaklanabilmesine rağmen, anti-Hu, Ma2, LGI1, GABAB veya AMPA reseptörlerine karşı otoimmün antikorların varlığında ortaya çıkabilir.

Tablo 2.Hücre yüzeyine ve sinaptik aralığı hedef alan patojenik otoantikorlar Ağırlıklı olarak B hücre aracılıdır.

Hedef antijen	Oto-Ab patojenik	Ana klinik özellikler	Tümor ilişkisi(%)	Tümor tipi
Glu N1	NMDAR IgG1	Ortalama yaş 22, %80'i kadın, Halüsinasyonlar, sanrılar, hafıza kaybı, mani, katatoni, nöbetler, konfüzyon, koma Orofasiyal ve ekstremite diskinezileri, koreo-atetoz, distoni otonomik disfonksiyon	~60	Over teratom
LGl1 Sinaptik protein	LGI1 IgG4	Ortalama yaş 60, E:K, 2:1 Limbik ensefalit; Fasio-brakiyal veya krural distonik nöbetler, kısa (< 3 sn), tekrarlayan (günde ortalama 50) Hiponatremi	5–10%	Thymoma
GluA1 GluA2	AMPAR	Limbik ensefalit	>50%	NSCLC Timoma Meme
β1 subunit GAB-ABR	GABABR	Limbik ensefalit Serebellar Ataksi Opsoklonus-miyoklonus	>50%	SCLC
GABAAR α1,β3 subunit	$GABA_AR$	Tedavi dirençli nöbetler, Davranış değişikliği Diskineziler	~30%	Thymoma
CASPR2	CASPR2 IgG4, IgG1	Limbik ensefalit, Nöromiyotoni, nöropatik ağrı, disotonomi, Morvan sendromu Epizodik ataksi	20%	Thymoma
IgLON5	IGLON5 IgG4	Uyku bozuklukları, obstrüktif uyku apnesi, parasomniler, stridor, yürüyüş instabilitesi, kore, supranükleer bakış felci		
DPPX	DPPX IgG4;IgG1	Prodromal ishal, kilo kaybı, ensefalit, nöbetler, serebellar ataksi, PERM	<10%	Lymphoma

Kısa (birkaç saniye), lateralize (tek taraflı veya iki taraflı asenkron) tonik kasılmalarla karakterize fasiyobrakiyal distonik nöbetler, çoğunlukla el distonisi ile ilişkili olarak üst ekstremite ve yüzü etkiler. Epizodlar günde birçok kez tekrarlayabilir ve anti-lösin bakımından zengin glioma inaktive 1 (LGI1) ensefalitinin patognomisi olarak kabul edilir.[17]

NMDAR ensefaliti olan hastalarda ajitasyon, saldırganlık ve şiddet, görsel veya işitsel halüsinasyonlar, sanrılar, düzensiz veya tuhaf davranışlar, paranoya, disinhibisyon, apati, mutizm ve katatoniyi içeren yeni, psikiyatrik belirtiler; nöroleptiklere karşı intolerans hipertermi, rijidite, rabdomiyoliz veya koma görülebilir.

Serebellar ataksi; (pan serebellar tutulum) subakut olarak (←3 ay) izole bir semptom veya limbik veya beyin sapı ensefaliti, miyelit veya nöropati ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Anti-Hu (ANNA-1), mGluR1, CASPR2, GAD65, Ri (ANNA- 2), Yo (PCA1), PCA2, CV2/CRMP5 veya Sox1 gibi çoklu antikorlarla ilişkilidir. İzole veya serebellar ataksi ile birlikte bir yetişkinde görülen opsoklonus-miyoklonus anti-Ri antikorları ile ilişkili olabilir. Azalmış bilinç düzeyi, bilateral eksternal oftalmopleji ve <4 hafta içinde gelişen ataksi Bickerstaff beyin sapı ensefalitini düşündürür ve anti-GQ1b antikorlarına karşı antikorlarla ilişkilidir.

NREM uyku bozukluğu, REM uykusu davranış bozukluğu (RBD), obstrüktif uyku apnesi ve stridor gibi uyku bozuklukları otoimmun hastalıklarda görülebilir. IgLON5, CASPR2, Ma2 ve LGI1 antikorları olan hastalarda uyku bozuklukları ve RBD'nin çeşitli özellikleri tanımlanmıştır. Hipotalamik tutulumu olan NMOSD sekonder narkolepsi ile ortaya çıkabilir.[18]

Kore, diskineziler, distoniler veya miyoklonus gibi hareket bozuklukları (anti- NMDAR, CASPR2, LGI1,Ri, Hu veya CV2/CRMP5 dahil olmak üzere çoklu antikorlarla ilişkili); ve nadiren parkinsonizm (anti-Ri, NMDAR, LGI1 ve D2R ile ilişkili) otoantikor aracılı hastalıklarda olabilir.

Kas spazmları, rijidite ve edinilmiş hiperekpleksi (irkilme tepkisi) olarak ortaya çıkan Stiff-person sendromunda öncelikle glutamik asit dekarboksilaz 65 (GAD65) veya amfifizin gibi inhibitör sinapsları hedef alan antikorlarla ilişkilidir.[19]

Hipertermi, kan basıncında dalgalanmalar, taşikardi, daha az sıklıkla geçici kalp pili gerektiren bradikardi, aşırı salivasyon, hiperhidroz, kronik gastro-intestinal psödo obstrüksiyon ve merkezi hipoventilasyon gibi otonomik bozukluklar tipik olarak anti- NMDAR ve anti-Hu ensefaliti olan hastalarda tanımlanmıştır.

Duyusal nöronopatiler, dorsal kök gangliyonunun dejenerasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan, asimetrik, multifokal, uzunluğa bağlı olmayan duyu kaybı, nöropatik ağrı ve proprioseptif kayba bağlı subakut duyusal ataksi ile kendini gösteren nadir bir hastalık grubudur. Bu sendrom, tek başına veya sıklıkla ensefalomiyelit ile birlikte, kanser hastalarında anti-Hu, CV2/CRMP5 ve amfifizin antikorları ile ilişkilendirilmiştir.

Multifokal ensefalitik tutulumu düşündüren klinik tablosu olan hastaların beyin MR incelemelerinde çok sayıda, büyük, beyaz cevher ve derin gri cevherde demiyelinizan lezyonları ile karakterize tablo akut dissemine ensefalomiyeliti (ADEM) düşündürmektedir. MOG antikorları vakaların yüzde 50'sine kadarında serumda mevcut olabilir.

Tek veya iki taraflı ani görme kaybı olarak ortaya çıkan optik nörit hastaları, AQP4 antikorlarının bulunduğu Nöromiyelitis Optika spektrum bozukluğu veya MOG antikoru ile ilişkili hastalık veya multipl skleroz nedenli olabilir. Hızlı başlangıçlı paraparezi veya kuadriparezi şeklinde ortaya çıkan miyelit, NMO spektrum hastalığı; MOG antikoru ile ilişkili hastalık, MS veya ADEM ile ilişkili olabilir.[20]

Nöromüsküler kavşağın otoimmün bozuklukları arasında miyastenia gravis (post-sinaptik asetilkolin reseptörüne veya kas spesi-

fik tirozin kinaza yönelik otoantikorlarla) veya pre-sinaptik voltaj kapılı kalsiyum kanallarına yönelik otoantikorlarla Lambert-Eaton sendromu yer alır (Tablo-3). Miyastenia gravisin otoimmün temelinin kesin olarak gösterilmesi, otoimmün bir hastalığın klasik örneklerinden biridir.[21]

Tablo 3. Nöromüsküler kavşağın otoimmün aracılı hastalıkları

Hastalık	Otoantikor	Klinik özellikler
Miyasteni Gravis	Anti-AChR Anti-MUSK LRP4	Proksimal kas zayıflığı, yorgunluk, oküler ve bulber ve solunum kas zaafiyeti
Lambert Eaton Miyastenik Sendromu	Anti-VGCC	Proksimal kas zayıflığı, Otonom: ağız kuruluğu, ereksiyon işlev bozukluğu

İmmün aracılı miyopatiler, dermatomiyozit, nekrotizan otoimmün miyopati, overlap miyozit ve inklüzyon cisimciği miyozitini içeren bir grup edinilmiş kas hastalığıdır. İnklüzyon cisimciği miyoziti hariç bu hastalıklarda immünosupresif tedaviye iyi yanıt görülür. Dermatomiyozit tipik olarak proksimal kas güçsüzlüğü ve deri döküntüsü ile ortaya çıkar. Dermatomiyozit hastalarının yaklaşık %70'i, benzersiz klinik fenotiplerle ilişkili spesifik bir otoantikora sahiptir. Örneğin anti-transkripsiyonel faktör 1α (TIF-1) veya anti-nükleer matris proteini NXP2 antikorlarının varlığı yüksek kanser riski ile ilişkilidir. Tipik olarak anti- sentetaz sendromu ile temsil edilen overlap miyozit, diğer bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili bir otoimmün miyopati türüdür. Bu hastalarda çeşitli aminoasil tRNA sentetazlara karşı oto-antikorlar bulunmaktadır (Tablo-4). İmmün aracılı nekrotizan miyopati, yüksek kreatin kinaz seviyeleri ile proksimal kas güçsüzlüğü nekroz gösteren kas biyopsilerine sahiptir.[22]

Tablo 4. İskelet kasının otoimmün hastalıkları

Hastalık	Otoantikor	Klinik özellikler
Dermatomiyozit	Anti-Mi2 Anti-NXP2 Anti-TIF1 Anti-MDA5	Döküntü ile birlikte kas tutulumu. Distal zayıflık, döküntü, disfaji, artan kanser riski.
Overlapping miyozit: Anti-sentetaz sendromu	Anti-Jo Anti-PL7 Anti-PL12	Hafif/orta derecede miyozit, interstisyel akciğer hastalığı, deri döküntüsü, Raynaud hastalığı fenomen
Nekrotizan miyopati	Anti-SRP Anti-HMGCR	İnflamatuar miyopati, yüksek kas enzimler, disfaji, akciğer tutulumu

İmmün aracılı nöropatiler tipik olarak akut inflamatuar demiyelinizan poliradikülonöropati (AIDP; Guillain Barre sendromu), kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropati (CIDP), multifokal motor nöropati (MMN) ve önemi belirlenmemiş IgM monoklonal gammopatisi (MGUS) ile ilişkili nöropatileri içerir (Tablo-5). Otoimmün periferik sinir hasarına hem miyelin antijenlerine yönelik antikorların hem de miyelin kılıfını veya aksonal membranları istila eden otoreaktif T hücreleri ve makrofajların aracılık ettiğine inanılmaktadır. Guillain Barre sendromu hastalarından alınan otopsiler, makrofajların aracılık ettiği segmental demiyelinizasyon ile birlikte sinirler, kökler veya pleksuslar boyunca T hücreleri ve makrofajların perivasküler ve endonöriyal enflamatuar infiltratlarını göstermiştir. Aksonlarda bol miktarda bulunan çeşitli gangliozidlere karşı otoantikorlar (örn; GQ1b, GT1a), Guillain-Barre sendromunun Miller-Fisher alt tipinde %80-90 oranında bulunur. CIDP hastalarının %15-20'sinde serumda periferik sinirlerin nodal veya paranodal bölgelerinde akson-Schwann hücresi veya akson-miyelin bağlanmasını sağlayan çeşitli proteinlere (CASPR1, contactin1 ve NF155 gibi) karşı oto-antikorlar tespit edilmiştir. Bu otoantikorlar kompleman ve makrofaj aracılı aksonal dejenerasyonu, demiyelinizasyonu ve nodal mimarinin bozulmasını aktive edebilir. Paraneoplastik nöropatiler genellikle anti-Hu, CRMP5 veya amfifizin antikorları ile ilişkili dorsal kök gangliyon tutulumuna bağlı duyusal nöronopatilerdir.[23]

Tablo 5. Periferik sinirin otoimmün aracılı hastalıkları

Hastalık	Otoantikor	Klinik özellikler
AIDP		Akut asendan motor zayıflığı, arefleksi, dipleji, otonomik değişiklikler,
AMAN AMSAN	GM1, GD1a GalNAcGD1a GM1, GD1a	Ağırlıklı olarak aksonal nöropati
Miller-Fisher	GQ1b, GT1a	Bilinç bozukluğu ve Bickerstaff ensefaliti)
CIDP	NF155-IgG4 NF140/86 CNTN1-IgG4 Caspr1-IgG4	Kronik sensörimotor nöropati
Multifokal Motor nöropati (MMN)	Anti-GM1 antikorları	Yavaş ilerleyen, asimetrik, motor zayıflığı, kramplar, fasikülasyonlar, atrofi, sinir iletim bloğu ortak
MGUS Nöropati	Anti-MAG IgM	Duyusal ataksi, ayak ve el distal kas zayıflığı
Paraneoplastik Polinöropati	Anti-Hu, Anti-CasPR2 Anti-CRMP5 Anti-amfifizin	Duyusal nöronopati, İnce lif nöropatisi, nöromiyotoni

Beyin Omurilik Sıvısı

Beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi, merkezi sinir sistemini etkileyen birçok durum için bir tanı aracıdır. Lomber ponksiyon için acil endikasyonlar arasında merkezi sinir sistemi enfeksiyonu ve subaraknoid kanama yer alır. BOS analizi mutlaka tanısal değildir, ancak spontan intrakraniyal hipotansiyon, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, multipl skleroz, Guillain-Barré sendromu ve malignite gibi nörolojik durumların değerlendirmesinde faydalı olabilir. BOS testlerinin doğru seçilmesi ve yorumlanması, çeşitli hastalıkların teşhis ve tedavisine yardımcı olabilir. Normal BOS incelemesinde gram boyamda üreme gözlenmez. Açılış basıncı 60 ile 200 mmH^2O, protein seviyesi 50 mg/dl ve beyaz kan hücre sayısı mililitrede %5'ten azdır. BOS glukoz seviyesi serum glukoz seviyesinin 0,44 ile 0,9'u oranındadır fakat bu oran kandaki glukoz değerinin iki saat önceki glukoz değeri kıyaslanmalıdır çünkü glukoz permeabilitesi için geçen süre de dikkate alınmalıdır.[24]

Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Şüpheli MSS enfeksiyonu tıbbi bir acil durumdur ve lomber ponksiyon için en yaygın endikasyondur. Bakteriyel menenjit %14 ila %25 ölüm oranına sahiptir; bu nedenle hızlı BOS değerlendirmesi ve erken ampirik antibiyotik tedavisi kritik öneme sahiptir. Enfek-

siyona sebep olan organizmayı tanımlamak ve uygun antibiyotik tedavisini seçmek için BOS analizi şarttır. Mevcut olduğunda, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi viral menenjiti hızla teşhis etmek için kullanılmalıdır. Yaygın viral ve bakteriyel etiyolojileri %95'ten fazla hassasiyet ve spesifiklikle tespit edebilir, halbuki kültür sonuçlarının çıkması için günler ile haftalar gerekir. Tablo 6'da çeşitli MSS enfeksiyonları için BOS bulguları özetlenmiştir.

Tablo 6. Enfeksiyon Tipine Göre BOS Özellikleri

Enfeksiyon türü	Hücre Analizi	Glikoz seviyesi	Protein Seviyesi
Bakteriyel (tipik)*	%80 ila %90 PMN'ler; >%50 lenfosit mümkün	%50 ila %60'ında dL başına < 40 mg BOS:serum glukoz oranı < 0,4 %80 duyarlı ve %98 spesifiktir	Neredeyse her zaman yüksek
Kriptokokal	Lenfosit baskın	Genellikle dL başına > 40 mg	Genellikle dL başına <40 mg
Mantar (kriptokok hariç)	Erken PMN'ler; ilerleyen dönem lenfosit hakim	Önemli azalma	dL başına 50 ila 250mg
Nörosifiliz	Değişken	Azalır	> dL başına 45 mg
Parazit	Eozinofili	Genellikle düşük normal veya normal	Genellikle yüksek
Tüberküloz	Erken lenfosit ve PMN baskınlığı, sonra lenfosit hakim	Medyan: dL başına 40 mg ileri dönemlerde daha düşük	100 ila 200 mg dL
Viral	Lenfosit baskınlığı;	Genellikle normaldir; kabakulak hastalarının %25'inde azalma; HIV enfeksiyonu olan hastalarda hafif azalma mümkün	Genellikle yüksek

a. Bakteriyel Menenjit

Açılış basıncı, lomber ponksiyon yapılırken değerlendirilen ilk BOS bileşenidir. BOS sıvısı boşaltılmadan önce elde edilir ve hasta lateral dekübit pozisyondayken ölçülmelidir. Bakteriyel menenjitli hastaların %39'unda açılış basıncı 300 mm H2O'dan yüksektir. BOS'un rengi bulanık, yeşil veya pürülan olabilir. Beyaz kan hücresi (WBC) sayısı genellikle µL başına 1.000'den yüksektir ve polimorfonükleer lökositler tipik olarak baskındır. Bununla birlikte, kültürle bakteriyel menenjit tanısı konan hastaların %6'sında yüksek WBC sayımı yoktur ve normal saptanabilir ve hastaların %10 kadarında lenfositler ön baskındır. WBC yükseklikleri enfeksiyonlardan ziyade travmatik lomber ponksiyonlardan da kaynaklanabilir. Travmatik WBC yükselmelerini düzeltmek için kullanılan klasik yöntem, her 500 ila 1.500 kırmızı kan hücresi (RBC) için bir WBC çıkarmak olmuştur; daha doğru bir yöntem ise WBC (tahmini) = BOS RBC × (kan WBC'leri/kan RBC'leri) formülünü kullanmaktır.

Bakteriyel menenjitli hastaların neredeyse tamamında BOS protein seviyesi yüksektir. BOS glukozunun serum glukozuna oranı, patojenin türüne, enfeksiyonun başlangıcından bu yana geçen süreye ve hastanın aldığı intravenöz sıvılarda dekstroz bulunmasına bağlı olarak değişebilir. Bakteriyel menenjit, dL başına 34 mg'dan az glikoza sahip, dL başına 220 mg'dan fazla proteini olan, µL başına 2.000'den fazla WBC ölçümlerinden herhangi birine sahip hastalarda %99 oranında teşhis edilebilir.

Gram boyaması, MSS enfeksiyonu şüphesi olan tüm hastalar için önerilmektedir. Bakteriyel menenjit için %97 spesifikliğe ve patojen türüne, enfeksiyon şiddetine, laboratuvar personelinin deneyimine, hazırlanan lam sayısına ve hastanın antibiyotiklere maruz kalma durumuna bağlı olarak %33 ila %90 arasında bir duyarlılığa sahiptir. Bu nedenle, negatif bir BOS gram boyaması, özellikle antibiyotik tedavisine başlamış olan hastalarda bakteriyel enfeksiyonu dışlayamaz.

BOS analizi sonuçları normal veya hafif anormal ise bakteriyel menenjit hala mevcut olabilir. BOS analizinin sonuçları tanı koydurmada yetersiz kalırsa daha ileri testler tanıyı netleştirmeye yardımcı olabilir. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, bakteriyel menenjit şüphesi olan hastalarda BOS laktatının rutin olarak ölçülmesini önermemektedir, ancak yakın zamanda yapılan iki meta-analiz BOS laktat yüksekliğinin potansiyel değerini göstermektedir. Antibiyotik tedavisi başlamadan önceki BOS incelemesinde, dL başına 35,1 mg'dan yüksek bir BOS laktat seviyesi bakteriyel menenjit tanısı için %93 duyarlı ve %94 özgüldür. BOS laktat düzeyi özellikle nöroşirürji hastalarında yararlıdır, çünkü cerrahiden kaynaklanan enflamasyon geleneksel belirteçlerin güvenilir olmayan ölçümlerine yol açabilir. Lateks aglütinasyon, BOS'ta bakteriyel antikorları veya antijenleri tespit etmek için potansiyel olarak yararlı bir başka yardımcı testtir. Bununla birlikte, duyarlılığı organizmaya bağlı olarak değişir ve yanlış pozitiflikler bildirilmiştir. Lateks aglütinasyonu, bu yöntemin Gram boyama testinden daha yararlı olmadığını belirten Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tarafından önerilmemektedir.[25]

Özetle bakteriyel menenjit şüphesi olan tüm hastalarda beyin omurilik sıvısının gram boyama testi yapılmalıdır. BOS kültürü kesin bir tanı ve antimikrobiyal duyarlılık için altın testtir. Fakat BOS örneği alınmadan önce antibiyotik tedavisine başlanırsa, kültürün verimi %10 ila %20 oranında azalır.

b. Viral Menenjit

Viral menenjit en yaygın MSS enfeksiyonu türüdür. Açılış basıncı tipik olarak normaldir; WBC sayısı genellikle µL başına 250'den azdır ve erken evrede polimorfonükleer lökositler baskın olsa da lenfositler tipik olarak baskındır. BOS protein seviyesi normal veya hafif derecede yüksek olabilir (dL başına 150 mg'dan az). BOS glukoz seviyesi genellikle normaldir ancak hafif derecede azalmış olabilir.

c. İmmun Yetmezliği Olanlar

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda fırsatçı enfeksiyon riski artar. 60 yaşından büyük yetişkinler ve hücre aracılı bağışıklık yetmezliği olan kişilerde Listeria monocytogenes menenjiti görülme sıklığı daha yüksektir. Bu hastalarda yüksek BOS proteini ve WBC ölçümleri anlamlı derecede daha düşüktür ve vakaların %66'sında Gram boyama negatiftir.

Erken veya akut HIV enfeksiyonuna bağlı akut retroviral sendromlu hastalar aseptik bir BOS profili (hafif lenfosit yüksekliği, normal ila hafif protein yüksekliği ve normal ila hafif düşük glikoz seviyesi) ile başvurabilir. HIV ve düşük CD4 hücre sayısı olan hastalarda kriptokokal men nengit, toksoplazmoz ve nörosifiliz düşünülmelidir.

Subaraknoid Kanama

Subaraknoid kanama yüksek mortalite oranına sahiptir ve acil tanı gerektirir. Belirtiler arasında ani başlayan şiddetli baş ağrısı, fotofobi, ense sertliği, bulantı ve kusma, nöbet ve bilinç kaybı yer alır. Klinik olarak anlamlı subaraknoid kanamaların çoğu, semptomların ilk altı saatinde neredeyse %99 duyarlı olan bilgisayarlı kranyal tomografide görülür; altı ila 12 saat sonra duyarlılık azalır ve tanı için BOS analizi gerekebilir.

Subaraknoid kanaması olan hastalarda BOS genellikle renksizdir, ancak 400 kadar az sayıda eritrosit varlığı görünümünü değiştirebilir. Eritrositlerin bilirubin üretmek üzere enzimatik olarak parçalanması, BOS'un sarımsı bir görünümü olan ksantokromiye katkıda bulunur. Ksantokromi, subaraknoid kanamaların yaklaşık %20'sinde altı saat sonra ortaya çıkmaya başlar ve 12 saat sonra hastaların %90'ında mevcuttur. Subaraknoid kanama ile başvuran hastaların en az %50'sinde iki ile üç hafta önce başlangıçta subklinik bir sentinel kanama olmuştur, bu da ksantokromi olasılığını artırır. Ksantokromi, bir kanama olayından sonra iki haftaya kadar devam edebilir ve varlığı travmatik lomber ponksiyonu dışlamak için önemlidir. Ksantokromi yokluğunda BOS eritrosit sayısının µL başına 2.000'den az olması subaraknoid kanamayı dışlar. Ksantokrominin diğer nedenleri arasında dL başına 10 ila 15 mg'dan yüksek serum bilirubin düzeyi, dL başına 150 mg'dan yüksek BOS protein düzeyi veya µL başına 100.000'den fazla eritrosit içeren travmatik lomber ponksiyon yer almaktadır. Birbirini izleyen BOS toplama tüplerinde azalan eritrosit sayıları ve açılan BOS rengi travmatik lomber ponksiyonu kuvvetle düşündürmektedir.[26]

Kafa İçi Basınç Değişikliklerine Bağlı Durumlar

Kafa içi basıncı (KIB) veya intrakraniyal basınç (İKB) beyin, vasküler yapılar ve de BOS'un oluşturduğu basınçtır. Vücut kafa içi basıncını çeşitli mekanizmalarla dengelenmiştir. Kafa içi basıncında ufak basınç değişiklikleri olabilir ve hızla dengelenir. Kafatasının içindeki hacim sabit olduğundan kafa içi basınç değişikliklerine sebep olan etkenlere yönelik değişiklikler meydana gelir. Öksürmek veya ıkınmak gibi bazı manevralardan sonra kafa içi basıncında yükselme meydana gelebilir. Normal şartlarda kafa içi basıncı 6-20 mmHg civarındadır. Kafa içi basıncın 20 mmHg'nin üstüne çıkması durumunda intrakraniyal hipertansiyon, 6 mmHg'nin altına düşmesi durumunda intrakraniyal hipotansiyon söz konusudur.

a. İntrakraniyal Hipotansiyon

Yetişken bireyde 60 mm H2O'dan daha düşük bir açılış basıncı olarak tanımlanan intrakraniyal hipotansiyon nadir görülen bir hastalıktır. Spontan olabileceği gibi, genellikle kafa travmasından sonra veya lomber ponksiyon sonrasında oluşan BOS sızıntısıyla ilişkili olabilir. Spontan intrakraniyal hipotansiyon, sekonder baş ağrısı sendromunun önemli bir nedeni olarak ortaya çıkmıştır ve semptomlarının genellikle pozisyonel bir bileşeni vardır. Spontan intrakraniyal hipotansiyonu olan birçok hastanın düşük-normal açılış basınçlarına sahip olduğunu gösterilse de, 60 mm H2O'dan düşük basınç tanısal olarak kabul edilir.[27]

b. İntrakraniyal Hipertansiyon

Bir yetişkinde 250 mm H2O'dan daha yüksek bir BOS açılış basıncı olması intrakraniyal hipertansiyon olarak adlandırılır. İdiyopatik olabileceği gibi beyin tümörü, enfeksiyon, büyük damar enfarktına bağlı ödem, kontüzyon, intrakraniyal kanamalar, abse, akut karaciğer yetmezliği, hipertansif ensefalopati, venöz sinüs trombozu veya kalp yetmezliği gibi birçok nedenden olabilir.

Psödotümor serebri olarak da adlandırılan idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, obezite ve kronik baş ağrısı olan doğurganlık çağındaki kadınlarda göz önünde bulundurulmalıdır. Obezitesi olan 20-44 yaş arası 100.000 kadında yıllık 19,3 vaka insidansına sahiptir ve tedavi edilmezse kalıcı görme kaybına neden olabilir. Tanı, yüksek açılış basıncı ve normal BOS bulgularına dayanmaktadır. Yüksek açılış basıncı olan bir hastaya lomber ponksiyon yapılırken, BOS basıncını sürekli olarak izlemek için prosedür boyunca manometre kullanılmalı ve basınç %50 azaldıktan sonra sıvı boşaltılmamalıdır.

Demiyelinizan Hastalık

BOS analizi multipl skleroz (MS) ve Guillain-Barré sendromu (GBS) gibi hastalıkların teşhisinde yardımcı olabilir. Guillain-Barré sendromu olan hastalarda tipik olarak BOS protein seviyesi yüksektir ancak bunun dışında BOS hücre sayımı ve kültür incelemesi normaldir. Guillain-Barré sendromlu hastalarda; akut yükselen tarzda arefleksik paralizi tablosuna BOS'ta yüksek protein ile normal WBC sayısının olması tanı koydurucudur. BOS proteini hastaların %50'sinde başvurudan sonraki ilk haftada normal bulunabilir bu yüzden ikinci haftadan sonra tekrarlanması tanıda faydalıdır.

Demiyelinizan hastalık şüphesi olanlarda BOS analizi bu tanıların yalnızca bir bileşenidir; klinik ve radyografik bulgular da önemli hususlardır. BOS ile sınırlı intratekal üretimi gösteren oligoklonal bantlar MS'li hastalarda en sık görülen BOS bulgusudur. Bu bulguların yüksek sensitivitesinden dolayı MS'in yeni tanı kriterlerinde oligoklonal bantların varlığı, MS ile uyumlu klinik tabloya sahip hastalarda zaman içinde yayılma kriterinin yerini almasını sağlamıştır.[28] Bununla birlikte, oligoklonal bantlar MS için spesifik değildir ve diğer enflamatuar ve enfeksiyöz durumlarda da ortaya çıkabilir. BOS nörofilament hafif zincir proteinlerinde yükselmeler nöron yıkımı ile giden MS atakları ile ilişkilidir.

Guillain-Barré sendromlu hastalarda klasik BOS bulgusu, akut yükselen arefleksik paralizi ortamında normal WBC sayısı ile birlikte yüksek protein seviyesidir. Hastaların %50'sinde başvurudan sonraki ilk haftada bulunur ve üç hafta içinde yaklaşık %75'e çıkar.[29]

Malignite

Leptomeningeal karsinomatozis leptomeninkslerin metastatik invazyonu olup tedavisi zordur ve kötü prognozludur. MSS enfeksiyonunu taklit eden baş ağrısı, konfüzyon ve ense sertliği ile ortaya çıkabilir. BOS bulguları da enfeksiyonu düşündürebilir: glukoz seviyesinde azalma ve yüksek açılış basıncı, artmış WBC sayısı ve protein seviyesi yaygındır. Manyetik resonans görüntülemenin tanısal özelliği sınırlıdır ve tek seferlik BOS sitolojisinin duyarlılığı

düşüktür. Üç kez yüksek hacimli lomber ponksiyonu (yaklaşık 10 mL) alınması duyarlılığı yaklaşık %90'a çıkarır ve flow-sitometrisi özgüllüğü artırabilir. Son çalışmalar, BOS'taki tümör hücresiyle ilişkili biyobelirteçlerin (dolaşımdaki tümör DNA'sı, mikroRNA ve bunların ilgili metabolitleri) leptomeningeal karsinomatozisin tanı ve tedavisine yardımcı olabileceğini göstermektedir; potansiyel kullanımlarına ilişkin araştırmalar devam etmektedir.[30]

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Markun, S. et al. Effects of vitamin b12 supplementation on cognitive function, depressive symptoms, and fatigue: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Nutrients* 13, 1-18 (2021). **[Crossref]**
2. Shulpekova, Y. et al. The concept of folic acid in health and disease. *Molecules* 26, 1-29 (2021). **[Crossref]**
3. Schwendimann, R. N. & Minagar, A. Liver disease and neurology. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology* 23, 762-777 (2017). **[Crossref]**
4. Hocker, S. E. Renal disease and neurology. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology* 23, 722-743 (2017). **[Crossref]**
5. Mistry, N., Wass, J. & Turner, M. R. When to consider thyroid dysfunction in the neurology clinic. *Practical Neurology* 9, 145-156 (2009). **[Crossref]**
6. Feldman, E. L. et al. Diabetic neuropathy. *Nature Reviews Disease Primers* 5, (2019). **[Crossref]**
7. Venance, S. L. Approach to the Patient with HyperCKemia. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology* 22, 1803-1814 (2016). **[Crossref]**
8. Willer, C. J. et al. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100, 12877-12882 (2003). **[Crossref]**
9. Bhagavati, S. Autoimmune Disorders of the Nervous System: Pathophysiology, Clinical Features, and Therapy. *Frontiers in Neurology* 12, 1-21 (2021). **[Crossref]**
10. Jarius, S. et al. Mog encephalomyelitis: International recommendations on diagnosis and antibody testing. *Nervenarzt* 89, 1388-1399 (2018). **[Crossref]**
11. Dalmau, J. et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *The Lancet Neurology* 18, 1045-1057 (2019). **[Crossref]**
12. Sechi, E. & Flanagan, E. P. Antibody-Mediated Autoimmune Diseases of the CNS: Challenges and Approaches to Diagnosis and Management. *Frontiers in Neurology* 12, 1-18 (2021). **[Crossref]**
13. Soldan, S. S. & Lieberman, P. M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nature Reviews Microbiology* 21, 51-64 (2023). **[Crossref]**
14. Gilligan, M., McGuigan, C. & McKeon, A. Paraneoplastic Neurologic Disorders. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 23, 67-82 (2023). **[Crossref]**
15. Plantone, D. et al. Vitamin D in Neurological Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 24, 1-31 (2023). **[Crossref]**
16. Graus, F. et al. Encephalitis autoimmune diagnosis adult. *Lancet Neurology* - NIH 15, 391-404 (2016). **[Crossref]**
17. Sonderen, A. Van et al. Anti-LGI1 encephalitis. *Neurology.* (2016). **[Crossref]**
18. Muñoz-Lopetegi, A., Graus, F., Dalmau, J. & Santamaria, J. Sleep disorders in autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology* 19, 1010-1022 (2020). **[Crossref]**
19. Hadavi, S., Noyce, A. J., David Leslie, R. & Giovannoni, G. Stiff person syndrome. *Practical Neurology* 11, 272-282 (2011). **[Crossref]**
20. Weinshenker, B. G., Wingerchuk, D. M., Pittock, S. J., Lucchinetti, C. F. & Lennon, V. A. NMO-IgG: A specific biomarker for neuromyelitis optica. *Disease Markers* 22, 197-206 (2006). **[Crossref]**
21. Pasnoor, M. & Dimachkie, M. M. Approach to Muscle and Neuromuscular Junction Disorders. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology* 25, 1536-1563 (2019). **[Crossref]**
22. Schmidt, J. Current Classification and Management of Inflammatory *Myopathies. Journal of Neuromuscular Diseases* 5, 109-129 (2018). **[Crossref]**
23. Kieseier, B. C., Mathey, E. K., Sommer, C. & Hartung, H. P. Immune-mediated neuropathies. *Nature Reviews Disease Primers* 4, (2018). **[Crossref]**
24. Rahimi, J. & Woehrer, A. Overview of cerebrospinal fluid cytology. *Handbook of Clinical Neurology* vol. 145 (Elsevier B.V., 2018). **[Crossref]**
25. Shahan, B., Choi, E. Y. & Nieves, G. Cerebrospinal fluid analysis. *American Family Physician* 103, 422-428 (2021).
26. Goyale, A., O'Shea, J., Marsden, J., Keep, J. & Vincent, R. P. Analysis of cerebrospinal fluid for xanthochromia versus modern computed tomography scanners in the diagnosis of subarachnoid haemorrhage: experience at a tertiary trauma referral centre. *Annals of Clinical Biochemistry* 53, 150-154 (2016). **[Crossref]**
27. Burkett, J. G. & Ailani, J. An Up to Date Review of Pseudotumor Cerebri Syndrome. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 18, 1-7 (2018). **[Crossref]**
28. Deisenhammer, F., Zetterberg, H., Fitzner, B. & Zettl, U. K. The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Frontiers in Immunology* 10, 1-10 (2019). **[Crossref]**
29. Illes, Z. & Blaabjerg, M. Cerebrospinal fluid findings in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. *Handbook of Clinical Neurology vol.* 146 (Elsevier B.V., 2017). **[Crossref]**
30. Zorofchian, S. et al. Circulating tumour DNA, microRNA and metabolites in cerebrospinal fluid as biomarkers for central nervous system malignancies. *Journal of Clinical Pathology* 72, 271-280 (2019). **[Crossref]**

BÖLÜM 13.5
NÖROLOJİ GÖZÜYLE RADYOLOJİK İNCELEMELER

Furkan ASAN
Bakin GÖKSAN

DOI: 10.5152/83135

Nöroloji Gözüyle Radyolojik İncelemeler

Radiological Investigations from the Perspective of Neurology

BÖLÜM HAKKINDA

Radyolojik incelemeler son yüzyıl içerisindeki teknolojik gelişmeler ile birlikte yüzyıl öncesine göre oldukça farklı bir noktaya ulaşmıştır. Şüphesiz bu durum klinisyen olarak bir nöroloğun tanı ve tedavinin takibi sürecini birçok hasta için oldukça kolaylaştırmıştır. Radyolojik incelemelerin özellikle tanı aşamasında ön plana çıkması nörologlar için de bu incelemelerin doğru şekilde talep edilebilmesi ve yorumlanabilmesi gereksinimini doğurmaktadır. Bu nedenle bu bölümde nöroradyoloji pratiğinde sık olarak kullanılan bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile alakalı olarak ayrıntılı bilgiler verilecektir. Klinisyenin bu görüntüleme yöntemlerine olan hakimiyeti hastanın özellikle tanı sürecinin çok daha makul ve özenli ilerlemesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: beyin bilgisayarlı tomografisi, beyin manyetik rezonans inceleme, klinik nöroradyoloji

ABOUT the CHAPTER

Radiological examinations have reached a significantly different point compared to a century ago, thanks to technological advancements over the past century. Undoubtedly, this development has greatly facilitated the diagnosis and monitoring of treatment processes for many patients as a clinician, particularly for neurologists. The prominence of radiological examinations, especially in the diagnostic stage, also necessitates neurologists to be able to request and interpret these examinations correctly. Therefore, this section will provide detailed information regarding the commonly used techniques in neuroradiology practice, namely computed tomography and magnetic resonance imaging. Mastery of these imaging techniques by clinicians will contribute to a much more reasonable and careful progression of the diagnostic process for the patient.

Keywords: brain computed tomography, brain magnetic resonance imaging, clinical neuroradiology

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ T.C. CERRAHPAŞA 1453

20. yüzyılın başında, aslında emekleme aşamaları olarak tariflenebilecek radyolojik teknolojiler medikal görüntülemelerin temelini oluşturmaktadır. Bu dönemlerde X-ışınlarının kullanımı ile kafatası tarafından gizlenen beynin anatomik anormallikleri saptanmaya çalışılmıştır. 1970'lerde yine X-ışınlarını baz alan bilgisayarlı tomografinin kullanıma girmesi radyolojik incelemelerin tarihi için bir dönüm noktası olmuştur. 1980'lerde klinik kullanıma girmeye başlayan ve daha önceki tekniklerden tamamen farklı olarak nükleer manyetik rezonans fenomenini baz alan manyetik rezonans inceleme (MRI) ise sağladığı ayrıntılı bilgiler yoluyla nöroradyoloji konusunda tam anlamıyla bir devrimi başlatmıştır.

MRI'nın klinik kullanıma girmesinin ardından ise zaman içerisinde geliştirilen yeni teknikler ile santral sinir sistemi için sadece anatomik bilgiler değil fonksiyonel ve moleküler düzeyde de bilgiler elde edilebilmeye başlanmıştır. Kuşkusuz bu gelişmeler nöroloji pratiğinde hastaların hızlı ve minimal-invaziv bir şekilde tanıya ulaşabilmesinin önünü açmıştır.

Günümüz nörolojisinde, birçok farklı klinik durumun tanısı ve takibi sürecinde radyolojik incelemelerin önemi yadsınamaz durumdadır. Bu nedenle hastaların tanı ve tedavi sürecinde karar verici konumda olan nöroloji hekimleri için de radyolojik yöntemler ile alakalı yeterli düzeyde bilgi ve deneyim sahibi olmak günümüzün gereklilikleri arasındadır.

Bu amaçla, bu bölümde nörolojik açıdan gerekli ve sık olarak kullanılan radyolojik inceleme yöntemlerinin temel prensipleri, hangi klinik durumlarda, hangi sebeplere bağlı

Furkan Asan
Baki Göksan

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: furkan.asan@iuc.edu.tr
bakigoksan53@gmail.com

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Asan F, Göksan B. Nöroloji gözüyle radyolojik incelemeler. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 250-256. Cilt I.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

olarak tercih edileceği ve nasıl değerlendirileceği kısaca açıklanmaya çalışılmıştır.

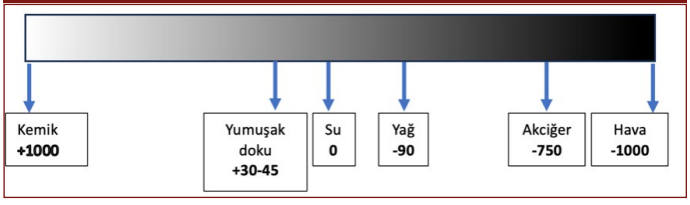
Bilgisayarlı tomografi

Bilgisayarlı Tomografi Hakkında Teknik Bilgiler

Bilgisayarlı tomografi (BT) vücuttan geçen X-ışınlarının farklı oranlarda soğurulması gerçeğine dayanan bir görüntüleme tekniğidir. Bir X-ışını tüpünden birçok farklı yönlerden verilen X-ışınlarının hastanın etrafında dönen detektörler kümesi tarafından algılanması ile görüntü alınması süreci başlar. Detektörler aracılığı ile elde edilen, doku tarafından soğurulan ve soğurulmayan X-ışını miktarları ile alakalı bilgiler bilgisayar tarafından siyah-beyaz bir skala olan Hounsfield Ünitesi'ne (HU) çevrilir ve bu skalaya göre görüntü oluşturulur. Hastanın cihaz içerisinde elektronik olarak programlı bir motor sayesinde hareket ettirilmesiyle 0,5-10 mm. aralıklarında aksiyel planda birçok ardışık görüntü elde edilir. Öncelikle iki boyutlu olan bu görüntüler sonrasında yazılımsal olarak üç boyutlu hale dönüştürülebilir.

BT tekniğinin temelini oluşturan HU skalası +1000'den -1000'e kadar uzanır. Su için HU değeri sıfırken kemik için +1000 (beyaz, hiperdens), hava için de -1000'dir (siyah, hipodens). Vücutta yer alan farklı dokulardaki ortalama HU değerleri Resim 1 ve Tablo 1'de ayrıntılı belirtilmiştir. Beyin BT için özetlenecek olursa beynin etrafını saran kalvaryum hiperdens, beyin omurilik sıvısı (BOS) ile dolu olan ventriküller ve subaraknoid mesafe hipodens görünecektir. Beynin gri maddesi ise ak maddeye göre hafif hiperdens görünümde olacaktır.

Resim 1. Bazı dokuların Hounsfield Ünitesi değerleri



Tablo 1. Bazı dokuların ayrıntılı Hounsfield Ünitesi değerleri

Doku	Hounsfield Ünitesi (HU)
Kemik	+1000 (+300/+2500)
İyotlu kontrast madde	+200 (+100/+600)
Karaciğer	+60 (+50/+70)
Kan	+55 (+50/+60)
Böbrek	+30 (+20/+40)
Kas	+25 (+10/+40)
Beyin gri madde	+35 (+30/+40)
Beyin ak madde	+25 (+20/+30)
Su	0
Yağ	-90 (-80/-100)
Akciğer	-750 (-600/-900)
Hava	-1000

Bilgisayarlı Tomografinin Klinik Kullanımı

Beyin BT günümüzdeki klinik pratikte en sık olarak akut hadiselerde ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Özellikle travma hastalarında kafatası kırıkları ve radyo-opak yabancı cisimleri (cam-metal) göstermesi nedeniyle ilk tercih görüntüleme metodu olarak kullanılmaktadır. Ek olarak intrakraniyal kanamaları çok yüksek duyarlılıkla saptaması nedeniyle de acil servislerde sıkça kullanılmaktadır.

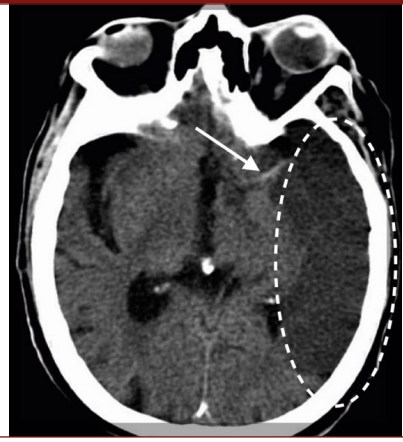
Kalvaryal kemik patolojilerinin değerlendirilmesinde de beyin BT kullanılabilmektedir. BT'nin bir diğer avantajı ise kalp pili veya vücutta manyetik rezonans incelemeye (MRI) kontraendikasyon oluşturacak herhangi bir yabancı cismi barındıran hastalarda güvenle çekilebilmesidir.

Serebrovasküler Hastalıklarda BT'nin Kullanımı

Beyin BT'nin acil şartlarda nörolojik açıdan en önemli kullanım yeri ise şüphesiz ki akut gelişen nörolojik defisitlerde intrakraniyal kanama/iskemi ayrımının yapılmasıdır. Beyin BT'ye ek olarak kontrast madde verilerek çekim yapılan BT-anjiyografi yöntemi ile çok kısa bir sürede kalpten vertekse kadar olan uzun mesafedeki tüm arteryel veya venöz yapılar olası patolojiler açısından görüntülenebilmektedir. Bu özelliği ile acil serviste, zamanın ciddi önem taşıdığı akut iskemik serebrovasküler hastalıklarda trombüsün lokalizasyonunun saptanmasında ve olası intra-arteryal tedavilerin planlanmasında büyük önem taşımaktadır. Yine BT-anjiyografi yöntemi ile spontan subaraknoid kanama (SAK) saptanan hastalarda intrakraniyal anevrizma araştırması çok hızlı bir şekilde ve yüksek duyarlılıkla (%90-93) yapılabilmektedir. [1]

Akut iskemik inmede (Aİİ) ilk saatlerde nöronal fonksiyonel kayıp gelişmesine rağmen yapısal yıkım henüz başlamamış olacağından tomografide beyin parankiminde sinyal değişikliği beklenmemektedir. Fakat takip eden saatlerde nekrozun başlaması ve vazojenik ödemin de gelişmesi ile birlikte enfarkt alanında hipodens görünüm oluşmaya başlar. Aİİ'nin erken döneminde BT'de görülebilecek en önemli bulgu hiperdens arter bulgusudur. (Resim 2) Trombüsün olduğu arter içerisinde sinyal artışı gelişir ve arter hiperdens olarak görünür. Bu bulgunun saptanması için ince kesit aralığına sahip (1 mm) BT görüntülerini incelemek gerekmektedir. Orta serebral arterin (OSA) çapı 3 mm civarından olması nedeniyle, OSA içerisindeki trombüse bağlı hiperdens arter bulgusunun görülme olasılığı 5 mm kesit aralığına sahip BT çekimlerinde oldukça düşmektedir.[2]

Resim 2. Sol orta serebral arter içerisinde hiperdens arter bulgusu (ok) ve sol temporal lob içerisinde hipodens enfarkt alanı (daire).



BT-anjiyografi sadece acil şartlarda değil poliklinik şartlarında da sıkça kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. İntra ve ekstrakraniyal majör arterlerin darlıklarının ciddiyetlerinin belirlenmesinde direkt anjiyografi altın standart görüntüleme yöntemi olmakla birlikte BT-anjiyografi de direkt anjiyografiye büyük oranda benzer sonuçlar vermektedir.[3]

Aİİ'de erken tedavi kararlarının alınmasında yol gösterici olan bir diğer görüntüleme yöntemi ise perfüzyon BT'dir. Teknik olarak perfüzyon BT'de intravenöz olarak verilen kontrast maddenin intrakraniyal bölgede arterlerden venöz dolaşıma geçiş hızı ve miktarı ölçülerek beyin dokusunun vasküler beslenmesi konusunda bilgi edilir. Aİİ'de, başlangıç zamanı net olarak bilinmeyen veya tedavi penceresi olan ilk 6 saati geçiren hastalarda penumbra dokusunun görüntülemesine olanak sağlamaktadır. Böylelikle reperfüzyon tedavileri ile kurtarılabilecek beyin dokusunun varlığı gösterilmiş olur.

Perfüzyon BT'de dört adet parametre bulunmaktadır. Bunlar kortikal kan volümü (KKV, CBV), kortikal kan akışı (KKA, CBF), ortalama geçiş zamanı (OGZ, MTT) ve zirve kontrastlanma zamanıdır (ZKZ, TTP). CBV görüntüleme birimi başına düşen kan hacmini gösterir. CBF 100 gr beyin dokusuna düşen kan akış hızını mililitre olarak gösterir. MTT ise verilen kontrast maddenin beyin dokusu içerisinden saniye olarak ne kadar sürede geçtiğinin ortalamasıdır. Son olarak TTP ise kontrast maddenin enjeksiyonundan ne kadar süre sonra en fazla kontrastlanmanın göründüğünü göstermektedir.[4]

Aİİ'de CBV ve CBF azalmaktayken MTT ve TTP değerleri artmaktadır. MTT değerlerindeki artış ile birlikte CBV'nin azaldığı bölgeler iskeminin "core" bölgesine işaret eder. MTT'de artış ile birlikte CBF'de azalma olan fakat CBV değerlerinde görece düşüş olmayan alanlar ise penumbraya (kurtarılabilecek alan) işaret eder. Bu bölgede kompansatuvar serebrovasküler mekanizmalar kan akış hızının azalmasına rağmen kan hacminde azalmayı engeller. (5) Bu patofizyolojik süreçlerden yola çıkarak hastalarda perfüzyon BT aracılığı ile penumbra dokusu tespit edilebilir ve reperfüzyon tedavileri planlanabilir.

Beyin BT ani gelişen gök gürültüsü baş ağrısının en ciddi sebebi olan subaraknoid kanamanın (SAK) tanısı için kanamaya olan yüksek duyarlılığı nedeniyle ilk kullanılan görüntüleme yöntemidir. Beyin BT ilk altı saat içerisinde %99'a yakın duyarlılık ile SAK'ı saptar.[6] SAK olan hastaların yalnızca %1'inde ilk altı saat içerisinde çekilen beyin BT normal sonuçlanır. Fakat yüksek mortalite ve morbiditesi nedeniyle gök gürültüsü baş ağrısı ile değerlendirilen hastada SAK ayırıcı tanılar arasında yer alıyorsa lomber ponksiyon yapılarak beyin omirilik sıvısında eritrosit varlığının araştırılması önem arz etmektedir. Baş ağrısının başlangıcından 6 saatten daha uzun bir süre geçtiğinde beyin BT'nin duyarlılığı giderek azalmaktadır. Bu nedenle ağrının başlangıcının net olarak sorgulanması ve klinik değerlendirmenin bu doğrultuda yapılması gerekmektedir.

SAK'ın nadir fakat daha benign seyirli olan, komplikasyon riski düşük olan bir formu perimezensefalik SAK'tır (Resim 3). Genellikle mezensefalonun ve ponsun anterioruna lokalizedir fakat zaman zaman silvian sisterne de yayılım gösterir. Etiyolojik değerlendirmesinde anevrizma çoğunlukla saptanmaz.

Kalvaryal Lezyonların Değerlendirilmesinde BT

Beyin BT'nin bir diğer kullanım alanı kemik yapıların ayrıntılarını göstermesindeki üstünlükten dolayı kalvaryal lezyonların ayırıcı tanısıdır. Çoğu zaman rastlantısal olarak saptanan ve genellikle benign seyirli olan kalvaryal lezyonlarda benign-malign ayrımının yapılması önem arz etmektedir. Genel olarak keskin ve sklerotik sınırları olan, periostta değişikliğe sebep olmayan ve yumuşak doku içeriği olmayan kalvaryal lezyonlar çoğunlukla benign seyirlidir. Fakat güve yeniği gibi görünen, kemikte destrüksiyona neden olan, sınırları net çizilemeyen, ciddi periost reaksiyonu gösteren veya yumuşak doku komponenti olan lezyonlar malign süreçleri düşündürmelidir. Multiple miyelom ve metastazlar en sık malign kalvaryal lezyonlardır.[7]

Resim 3. Mezensefalonun anteriorunda lokalize milimetrik çapta hiperdansite (mezensefalik subaraknoid kanama)



Bilgisayarlı Tomografinin Kullanımındaki Zorluklar

Bazı önemli problemler BT'nin kullanımını kısıtlamaktadır. İlk olarak böbrek yetersizliği olan hastalarda, kontrast nefropatisinin gelişme riski olması nedeniyle kontrastlı incelemelerin yapılamamasıdır. Kontrast nefropatisi, iyotlu kontrastların kullanımından 48 saat sonra, serum kreatinin değerinde %25'den veya 0,5 mg/dl'den daha fazla bir artış olarak tanımlanır. İleri yaş (>75), anemi (hematokritin erkeklerde %39 kadınlarda %36'dan düşük olması), diyabetes mellitus, bilinen böbrek yetmezliği (GFR<60 veya serum kreatinin >1,5 mg/dl olması), kullanılan kontrast maddenin hacmi, kalp yetmezliğinin olması kontrast nefropatisinin gelişmesi için risk faktörleri arasındadır. (8) Kontrast nefropatisi iyotlu kontrast madde kullanımını takip eden günlerde geliştiği için riskli hastaların bu açıdan takibi önem arz etmektedir. Riskli hastalarda kontrast nefropatisi gelişiminin önlenmesi açısından çekimin öncesinde ve sonrasında uygun hidrasyon gerekmektedir.[9]

Beyin BT'nin klinik kullanımını güçleştiren bir diğer durum ise gebeliktir. Fakat Beyin BT çekimi sırasında, abdomen ve pelvis çekimlerinin aksine, fetüsün 1 mGy'den daha düşülk dozda radyasyona maruz kaldığı saptanmıştır. 50 mGy'den daha düşük radyason dozlarının ise teratojenik olmadığı bilinmektedir.[10] Bu nedenle acil vakalarda ve alternatif görüntüleme metodunun bulunmadığı durumlarda gebe hastalarda beyin BT çekilmesinden sakınılmaması gerekmektedir. Fakat kontrastlı incelemelerden fetal hipotiroidi riski nedeniyle kaçınılması gerekmektedir.[11] Emziren kadınlarda ise iyotlu kontrast maddenin süte geçmesi nedeniyle, kontrastlı çekimlerden sonra 12-24 saat boyunca emzirmeye ara verilmesi ve bu sürenin sonunda ise sütün sağılarak atılması öne-

rilmektedir.[12]

Bilgisayarlı Tomografinin Değerlendirmesindeki Tuzaklar

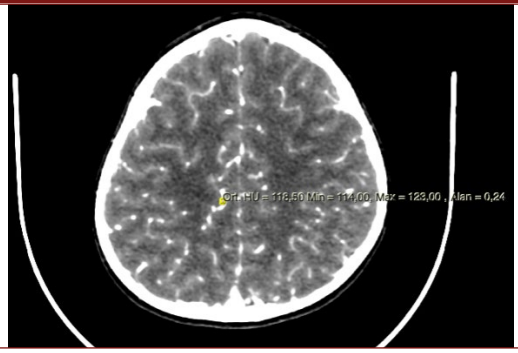
Beyin BT'nin klinik kullanımının en sık olduğu durumlar intrakraniyal kanamaların tanısı ve takibidir. Kan ekstravaze olduğu durumlarda BT'de hiperatenüe (hiperdens, beyaz) olarak görünecektir. Fakat kan gibi BT'de hiperatenüe olarak görünebilecek farklı birkaç durum vardır. Beyin BT'de intrakranial kanama ayırıcı tanısı yapılırken bu durumlar akılda tutulmalıdır. Tablo 2'de bu durumlar özetlenmiştir.

İlk olarak kan gibi kalsifikasyonlar da BT'de hiperatenüe görünmektedir. Yaş ile birlikte görülme sıklığı artan bazal ganglia kalsifikasyonlarının kanamadan ayırmak gerekmektedir. Kalsifikasyonların HU değeri genellikle 100'ün üzerindeyken kanama alanının ortalama HU değeri 50-100 arasındadır. (Resim 4) HU değeri üzerinden ayrımın yapılamadığı ve intrakraniyal kanama açısından klinik şüphenin olduğu hastalarda ise manyetik rezonans inceleme yoluyla ayrım yapılabilir. İyotlu kontrast maddeler de BT'de hiperatenüe görünümde olacağından dolayı ekstravazasyonu durumlarında kanamadan ayrımı yapılmalıdır. İyotlu kontrast maddelerin de HU değeri kanamalardan daha yüksek genelde 100-600 arasındadır. (Resim 5) HU değerleri ve direkt inceleme ile ayrımın net yapılamaması durumunda mümkünse manyetik rezonans inceleme veya 6-12 saat sonra kontrol BT çekilmesi yoluyla olası değişikliklerin incelenmesi ayrımın yapılmasına olanak sağlayabilir.[13] Kontrast ekstravazasyonu için bir diğer ipucu ise intrakraniyal vasküler yapılarda kontrast madde kullanıldığına işaret edecek hiperdens görünümlerdir. (Resim 6)

Resim 4. Sağ bazal ganglia kalsifikasyonu (ortalama HU değeri :126)



Resim 5. Beyin BT'de iyotlu kontrast maddenin hiperatenüe görünümü (Tüm vasküler yapıların hiperatenüe görünümü ve ortalama HU değerinin 100'ün üzerinde olması).



Resim 6. Koroner anjiyografi sonrasında gelişen baş ağrısı nedeniyle çekilen Beyin BT'de sol oksipital bölgede hiperatenüe alan (kırmızı ok). Aynı görüntüde intrakraniyal vasküler yapılarda kontrast verildiğine işaret eden hiperatenüe baziler arter (Siyah ok). Sağda yaklaşık 24 saat sonra çekilen kontrol BT'de hiperatenüe alanın kaybolduğu ve yerinde hipodens alanın olduğu görülüyor (subakut iskemiye bağlı kontrast ekstravazasyonu)



Tablo 2. Beyin BT'de intrakranial kanama ile karışabilecek durumlar

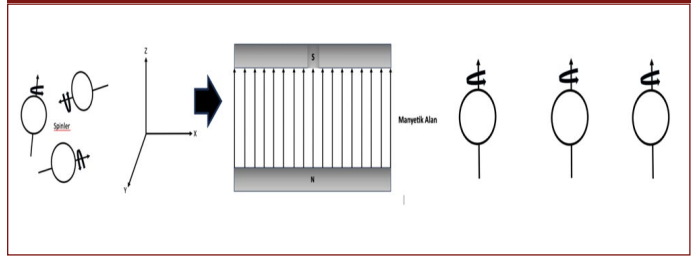
Sebep	Destekleyici bulgular
Kalsifikasyon	>100 HU, genellikle sınırları net
İyotlu kontrast madde	>100 HU, eş zamanlı olarak arteryal/venöz yapıların hiperatenüe görünümü
Hiper-selülarite	Kitle benzeri görünüm olması
Vasküler malformasyon	Kavernomda düzgün sınırlı yuvarlak lezyon
Subaraknoid hiperatenüasyon (Psödo-SAK)	Farklı sebeplere bağlı gelişen yaygın beyin ödemi

Manyetik Rezonans İnceleme

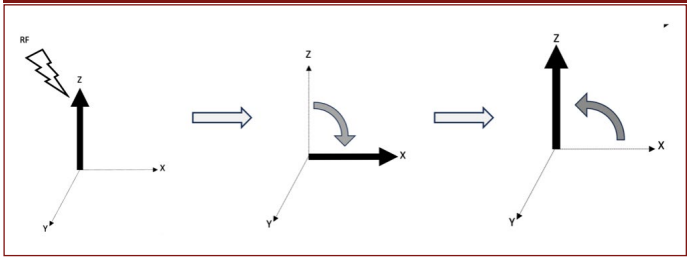
Manyetik Rezonans İncelemenin Hakkında Teknik Bilgiler

Manyetik rezonans incelemede (MRI), BT ve röntgenden farklı olarak X-ışını kullanılmaz. Bu nedenle iyonize radyasyon içermeyen bir görüntüleme metodudur. MRI'da nükleer manyetik rezonans inceleme adı verilen bir fiziksel ilke kullanılır. Öncelikle kuvvetli manyetik alana maruz kalan atomlar aynı eksen üzerinde dizilim gösterirler (Resim 7). Bu dizilimin ardından atomlara uygulanan radyo frekans (RF) dalgaları ile atomların dizilimleri değişir ve bir enerji kazanırlar. RF akımı kesildiğinde ise atomlar tekrar manyetik alan doğrultusunda dizilime geçer ve kazandıkları enerjiyi dışarı verir (Resim 8). Damar lümeni gibi akış gösteren sıvılarda bu düzen sağlanamayacağından sinyalsiz (sinyal void, hipointens) bir görünüm oluşur.

Resim 7. Atomların manyetik alana maruz kaldıklarında aynı eksen üzerinde dizilim göstermesi.



Resim 8. Manyetik alanda aynı eksene dizilen atomların radyo frekansa maruz kaldıklarında eksenlerinin değişmesi ve sonrasında da eski konumlarına geri dönmesi.



MRI çekimi sırasında verilen RF dalgaları vücuttaki atomların %60'ını oluşturan hidrojen atomuna özeldir. Bu nedenle farklı hidrojen yoğunluğuna sahip dokularda farklı sinyal özellikleri oluşur. MRI çekimi yapılırken birçok farklı parametre kullanılarak birbirinden farklı sekanslar elde edilir (T1, T2, FLAIR, STIR, Gradient echo, diffüzyon vb.).

MRI yumuşak dokular hakkında ayrıntılı bilgiler vermesi ve iyonize radyasyon içermemesi nedeniyle oldukça avantajlıdır. Fakat çekim süresinin uzun olması 20-90 dakika), kalp pili olan bireylerde kullanımının mümkün olmaması, manyetik duyarlılığı olan ortopedik implantlarda artefakt oluşabilmesi gibi birtakım dezavantajları mevcuttur. Ayrıca görüntüleme sırasında ciddi bir ses oluşması ve cihazın içinin oldukça klostrofobik olması bazı hastalar için çekimi zorlaştırmaktadır. Farklı bazı metaller ise manyetik alan içerisinde hareket edebileceğinden çekim sırasında hastanın kendisine zarar verebilmektedir. Bu açıdan hastaların çekimden önce dikkatle sorgulanması gerekmektedir.

Manyetik Rezonans İncelemenin Klinik Kullanımı

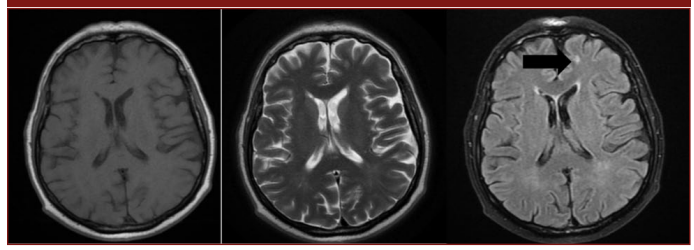
Günümüz nöroloji pratiğinde MRI beyin parankiminin değerlendirilmesi amacıyla en sık kullanılan görüntüleme metodu haline gelmiştir. MRI çekimi sırasında kullanılan farklı sekanslar yoluyla patolojileri saptayabilme ve bunların ayırıcı tanısını radyolojik olarak yapabilmek mümkündür. Tablo 3'te bazı farklı beyin dokularının T1 ve T2 sinyal özellikleri verilmiştir.

Tablo 3. Bazı dokuların MRI sekanslarındaki sinyal özellikleri

Doku	T1	T2
Beyin omurilik sıvısı	Siyah	Beyaz
Ak madde	Açık gri	Koyu gri
Gri madde	Koyu gri	Açık gri
Ödem, inflamasyon	Koyu gri-siyah	Beyaz
Yağ	Parlak	Beyaz
Kemik	Siyah	Siyah

Normal beyinde T1 görüntülerde ak madde gri maddeye göre daha hiperintenstir. T2 görüntülerde ise gri madde ak maddeye göre biraz daha hiperintenstir. (Resim 9) Beyinde herhangi bir sebebe bağlı gelişen ödem veya inflamasyon durumunda T2 sinyalinde artış (hiperintens) gelişirken T1 sinyalinde azalma (hipointens) meydana gelir. Beyin parankimine yakın bölgelerde meydana gelen patolojilerde T2 görüntülemelerde saptanan hiperintensitenin BOS sinyalinden ayrımı güçleştiğinden dolayı sudan gelen sinyalin baskılandığı FLAIR sekansı geliştirilmiştir. Bu yöntem sayesinde sıvılar siyah bir görünüm alır ve BOS'un hiperintens görünümü baskılanır (Resim 9). Böylece kortikal ve subependimal patolojilerin ayırt edilmesi kolaylaşır.

Resim 9. Beyinde aynı kesitten geçen T1 (sol), T2 (orta) ve FLAIR (sağ) serilerine ait görüntüler. Sol frontal bölgede T2 serisinde ayırt edilmesi güç olan lezyonun (ok) FLAIR serisinde BOS'tan gelen sinyallerin baskılanması sonucunda belirginleşmesi.

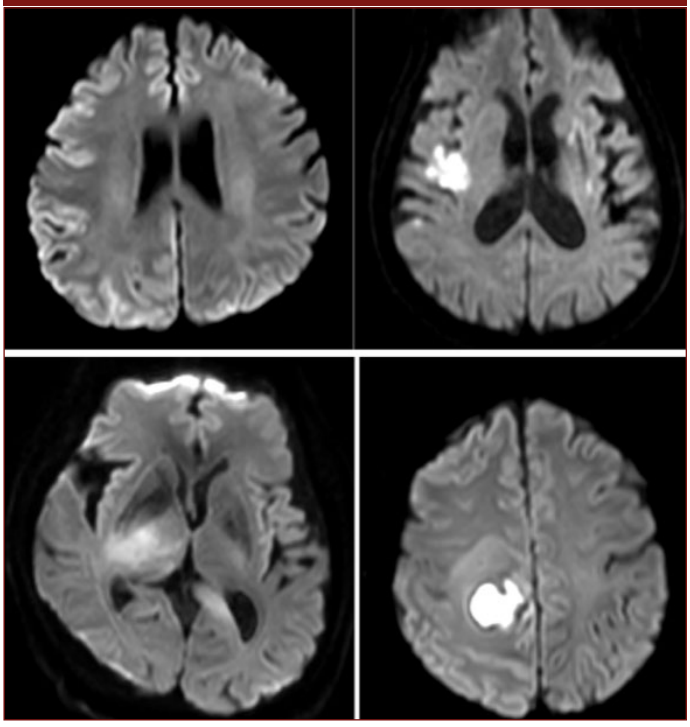


Nöroloji pratiğinde, özellikle acil şartlarda sıkça kullanılan bir MRI tekniği de diffüzyon ağırlıklı incelemedir. Fizyolojik şartlarda beyin içerisinde suyun diffüzyonu serbest olarak gerçekleşir. Serbest diffüzyonun kısıtlandığı durumlarda MRI'ın diffüzyon serisinde de sinyal intensitesi artmaya başlar. Akut iskemide gelişen sitotoksik ödem nedeniyle su moleküllerinin serbest diffüzyonu kısıtlanır ve MRI'da diffüzyon kesitlerinde hiperintensite saptanır. Bilgisayar tarafından yapılan bir hesaplama yoluyla oluşturulan ADC (Apparent Diffusion Coefficient) haritalaması ise diffüzyon sekansında hiperintens görünen lezyonun gerçek bir diffüzyon kısıtlılığı olup olmadığını göstermektedir. Gerçek diffüzyon kısıtlayan ve sitotoksik ödem içeren lezyonlar ADC sekansında hipointens (siyah) olarak görünürken vazojenik ödeme sahip olup diffüzyon sekansında hiperintens görünen lezyonlar ADC sekansında da hiperintens görünecektir.[14] Akılda tutulması gereken durum ise diffüzyon kısıtlılığının akut iskemiye özgü olmadığıdır. Herpes ensefaliti, yüksek sellülarite gösteren tümörler (lenfoma, glioblastoma multiforme, epidermoid tümör), apse, Creutzfeldt-Jakob hastalığı, karbon monoksit zehirlenmesi, anoksik beyin hasarı gibi farklı durumlar da MRI'da diffüzyon kısıtlanması gösterebilir. (Resim 10)[15,16] Bu nedenle hastanın mutlaka klinik bulguları ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

Son yıllarda kullanımı giderek sıklaşan diğer MRI tekniği de SWI (Susceptibility Weighted Images) sekansıdır. Teknik olarak SWI tekniği lokal manyetik alanı bozan maddelere (kan ürünleri, demir, kalsiyum) duyarlıdır. Bu ürünlerin yer aldığı bölgeler SWI sekansında "blooming" adı verilen artefakta neden olarak hipointens görünmektedir. Klinik olarak en sık kullanıldığı alanlar akut gelişen veya daha önce geçirilmiş kanamaların özellikle de serebral mikrokanamaların, superfisyel siderozun, kavernom gibi vasküler malformasyonların, beyinde demir birikimi ile giden nörodejeneratif hastalıkların araştırılması olarak özetlenebilir.[17] Bunlara ek olarak intraarteryal veya intravenöz trombüsler de SWI sekansında hipointens olarak görünebilir.[17]

MRI çekimi sırasında kontrast madde verildikten sonra T1 sekansı çekilerek hastalarda kan-beyin bariyerinin bozulup bozulmadığı araştırılabilir. MRI'da kullanılan kontrast maddeler BT'den farklı olarak iyot değil gadolinyum bazlıdır. Kan beyin bariyerini bozan herhangi bir patoloji olması durumunda bu bölgeden beyin parankimine kontrast ekstravazasyonu olacak ve bunun karşılığında T1 sekansında hiperintens görünüm oluşacaktır.

Resim 10. Farklı klinik durumlara ait diffüzyon MRI görüntüleri (Sol üst: Creutzfeldt-Jakob hastalığına ait sağ hemisferde belirgin yaygın kortikal diffüzyon kısıtlılıkları. Sağ üst: Orta serebral arter alanında akut iskemi. Sol alt: Sağ lateral talamik alan ve splenium sol yarımında lenfoma tutulumuna ait diffüzyon kısıtlılığı gösteren kitle. Sağ alt: Sağ fronto-paryetal bileşkede apseye ait diffüzyon kısıtlılığı)



Gadolinyum bazlı kontrast maddelerin nadir fakat en ciddi yan etkisi nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) adı verilen durumdur. NSF'de genellikle ciltten başlayan fakat bazı hastalarda iç organlarda da gelişen patolojik fibrozis durumu vardır. Genellikle kontrast maddenin verilmesini takiben haftalar içerisinde gelişmesine rağmen yıllar sonra ortaya çıkan vakalar da mevcuttur. Böbrek transplantasyonu dışında progresyonu durduran net bir tedavi bulunmayan NSF'de mortalitenin de arttığı bilinmektedir.[18]. Bu nedenle risk grubunun bilinmesi ve bu doğrultuda çekimlerin planlanması önem arz etmektedir. Glomerüler filtrasyon oranının (GFR) 30'un üzerinde olan bireylerde NSF bildirilmemiştir. GFR 30'un altına indiği hastalarda NSF açısından risk artmaktadır. Riski arttıran bir diğer durum ise kullanılan kontrast maddenin moleküler yapısıdır. Makrosiklik yapıdaki kontrast maddeler genel olarak daha düşük risk barındırmaktayken lineer yapıdaki kontrast maddelerde ise NSF riski daha yüksektir.[19]

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Chappell ET, Moure FC, Good MC. Comparison of Computed Tomographic Angiography with Digital Subtraction Angiography in the Diagnosis of Cerebral Aneurysms: A Meta-analysis. *Neurosurgery.* 2003 Mar;52(3):624-631. **[Crossref]**
2. Riedel CH, Jensen U, Rohr A, Tietke M, Alfke K, Ulmer S, et al. Assessment of Thrombus in Acute Middle Cerebral Artery Occlusion Using Thin-Slice Nonenhanced Computed Tomography Reconstructions. *Stroke.* 2010 Aug;41(8):1659-64. **[Crossref]**
3. Anzidei M, Napoli A, Zaccagna F, Di Paolo P, Saba L, Cavallo Marincola B, et al. Diagnostic accuracy of colour Doppler ultrasonography, CT angiography and blood-pool-enhanced MR angiography in assessing carotid stenosis: a comparative study with DSA in 170 patients. *Radiol Med (Torino).* 2012 Feb;117(1):54-71. **[Crossref]**
4. Allmendinger AM, Tang ER, Lui YW, Spektor V. Imaging of Stroke: Part 1, Perfusion CT???Overview of Imaging Technique, Interpretation Pearls, and Common Pitfalls. *Am J Roentgenol.* 2012 Jan;198(1):52-62. **[Crossref]**
5. Heiss WD. Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue. *Stroke.* 1983 May;14(3):329-31. **[Crossref]**
6. Dubosh NM, Bellolio MF, Rabinstein AA, Edlow JA. Sensitivity of Early Brain Computed Tomography to Exclude Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke.* 2016 Mar;47(3):750-5. **[Crossref]**
7. Gomez CK, Schiffman SR, Bhatt AA. Radiological review of skull lesions. *Insights Imaging.* 2018 Sep 19;9(5):857-882. **[Crossref]**
8. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Oct 6;44(7):1393-1399. **[Crossref]**
9. Zhang F, Lu Z, Wang F. Advances in the pathogenesis and prevention of contrast-induced nephropathy. *Life Sci.* 2020 Oct 15;259:118379. **[Crossref]**
10. Ramchandren S, Cross BJ, Liebeskind DS. Emergent Headaches during Pregnancy: Correlation between Neurologic Examination and Neuroimaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007 Jun;28(6):1085-1087. **[Crossref]**
11. Rajaram S, Exley CE, Fairlie F, Matthews S. Effect of antenatal iodinated contrast agent on neonatal thyroid function. *Br J Radiol.* 2012 Jul;85(1015):e238-242. **[Crossref]**
12. Bettmann MA. Frequently Asked Questions: Iodinated Contrast Agents. *RadioGraphics.* 2004 Oct;24(suppl_1):S3-10. **[Crossref]**
13. Morales H. Pitfalls in the Imaging Interpretation of Intracranial Hemorrhage. Semin Ultrasound *CT MR.* 2018 Oct;39(5):457-468. **[Crossref]**
14. Shen JM, Xia XW, Kang WG, Yuan JJ, Sheng L. The use of MRI apparent diffusion coefficient (ADC) in monitoring the development of brain infarction. *BMC Med Imaging.* 2011 Jan 6;11(1):2. **[Crossref]**
15. Finelli PF. Diagnostic approach to restricted-diffusion patterns on MR imaging. *Neurol Clin Pract.* 2012 Dec;2(4):287-293. **[Crossref]**
16. Förster A, Griebe M, Gass A, Kern R, Hennerici MG, Szabo K. Diffusion-Weighted Imaging for the Differential Diagnosis of Disorders Affecting the Hippocampus. *Cerebrovasc Dis.* 2011 Dec 14;33(2):104-115. **[Crossref]**
17. Halefoglu AM, Yousem DM. Susceptibility weighted imaging: Clinical applications and future directions. *World J Radiol.* 2018 Apr 28;10(4):30-45. **[Crossref]**
18. Besheli LD, Aran S, Shaqdan K, Kay J, Abujudeh H. Current status of nephrogenic systemic fibrosis. *Clin Radiol.* 2014 Jul 1;69(7):661-668. **[Crossref]**
19. Shamam YM, De Jesus O. Nephrogenic Systemic Fibrosis. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Nov 3]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567754/

BÖLÜM 14
NÖROLOJİK HASTALIKLARIN GENETİK YÖNÜ

Elif EVEREST
Ayşe Nazlı BAŞAK
Eda TAHİR TURANLI

DOI: 10.5152/8314

Nörolojik Hastalıkların Genetik Yönü

Genetics of Neurological Diseases

BÖLÜM HAKKINDA

Bu bölüm, genetik değişimlerin nörolojik hastalıkların etiyolojisindeki rolünü incelemekte ve özellikle otoimmün nörolojik hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklar üzerine odaklanmaktadır. Nörolojik hastalıkların genetik katkıları geniş bir yelpazede değişmektedir; örneğin, monogenik hastalıklar genellikle tek bir gen değişikliği ile ilişkilendirilirken, poligenik hastalıkların etiyolojisi genetik faktörlerin yanı sıra genellikle çevresel etkenlerin de etkileşimine dayanmaktadır. Santral sinir sisteminin kompleks kalıtımlı otoimmün hastalıklarından biri olan multipl skleroz ile ilişkili MHC ve MHC dışındaki lokuslarda birçok yaygın ve nadir varyantlar tanımlanmış olmasına rağmen, hastalığın genetik bileşenlerinin yaklaşık yarısı halen bilinmemektedir. Guillain-Barré sendromu, multifokal motor nöropati, miyastenia gravis gibi periferik sinir sistemi otoimmün hastalıkları ile ilişkilendirilmiş olan yatkınlık genleri ise kısıtlı olup, bu hastalıkların genetik altyapısındaki bilgi eksikliği göze çarpmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklar grubundan Alzheimer hastalığında APOE geninin ε4 izoformunun hastalık riskini artırdığı ve diğer genetik faktörlerin hastalık mekanizmalarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Parkinson hastalığında ise monogenik ve kompleks genetik bileşenlerin etkisi detaylıca incelenmiş ve SNCA ve LRRK2 genlerinin yanı sıra birçok gen varyantı hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir. Amiyotrofik lateral skleroz ile ilişkili 50den fazla hastalık yapıcı veya modifiye edici gen tanımlamıştır. Özellikle SOD1, C9ORF72, TARDBP ve FUS gibi genlerdeki patojenik varyantlar hastalığın ailesel vakalarında gözlenmekle birlikte, sporadik olguların %90'ından fazlasının genetik nedenleri halen bilinmemektedir. Bu bölüm, nörolojik hastalıkların genetik altyapısının anlaşılmasına yönelik geniş bir bakış sunarak, farklı hastalık gruplarında genetik faktörlerin rolünü incelemiş, ek olarak nörolojik hastalıkların tanısında yeni nesil dizileme teknolojilerinin yeri ve bu kapsamda etik konular ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Genetik, otoimmünite, nörodejenerasyon

ABOUT the CHAPTER

This chapter examines the role of genetic changes in the etiology of neurological diseases, focusing particularly on autoimmune neurological diseases and neurodegenerative disorders. The genetic contributions to neurological diseases vary widely; for example, monogenic diseases are often associated with a single genetic mutation, whereas the etiology of polygenic diseases typically involves interactions between genetic factors and environmental influences. Despite identifying numerous common and rare variants in loci both within and outside the MHC associated with multiple sclerosis, a complex heritable autoimmune disease of the central nervous system, approximately half of its genetic components remain unknown. Genetic predispositions associated with peripheral nervous system autoimmune diseases such as Guillain-Barré syndrome, multifocal motor neuropathy, and myasthenia gravis are limited, highlighting gaps in understanding their genetic underpinnings. In neurodegenerative diseases like Alzheimer's disease, the ε4 isoform of the APOE gene has been shown to be a major allele increasing the risk, while other genetic factors are implicated in disease mechanisms. In Parkinson's disease, the influence of both monogenic and complex genetic components has been extensively studied, with genes like SNCA and LRRK2, along with numerous genetic variants, linked to disease risk. Over 50 disease-causing or modifying genes have been identified in amyotrophic lateral sclerosis, particularly pathogenic variants in genes such as SOD1, C9ORF72, TARDBP, and FUS are observed in familial cases, though the genetic causes of more than 90% of sporadic cases remain unknown. This section provides a broad overview of the genetic basis of neurological diseases, examining the role of genetic factors across different disease groups and discussing the place of next-generation sequencing technologies in their diagnosis, alongside ethical considerations in this context.

Keywords: Genetics, autoimmunity, neurodegeneration

Elif Everest[1]
Ayşe Nazlı Başak[2]
Eda Tahir Turanlı[3]

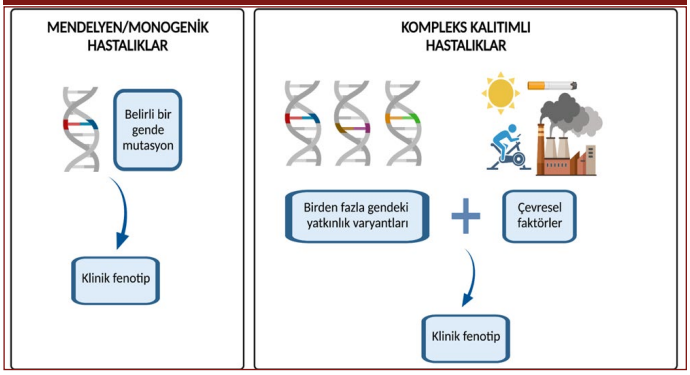
[1]İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye
[2]Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[3]Acıbadem Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye; Acıbadem Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler ve Translasyonel Biyotıp Programı, İstanbul, Türkiye
E-posta: elif.everest@gmail.com
nbasak@ku.edu.tr
eda.turanli@acibadem.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Everest E, Başak AN, Tahir Turanlı E. Nörolojik hastalıkların genetik yönü. Siva A, Kızıltan M, Yeni SN, Karaali Savrun F, ed. *Nöroloji Ders Kitabı I: Sinir Sistemi Hastalıklarında Semptomdan Teşhise ve Temel Nöroloji* içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 257-270. Cilt I.

CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Genetik değişimlerin, santral ve periferik sinir sistemi hastalıklarının etiyolojisinde rol oynadığı bilinmekle beraber, genetik katkının boyutu hastalıklar arasında farklılık göstermektedir (Şekil 1). Mendelyen (monogenik, simpleks) hastalıkların oluşumunu tek bir gendeki değişim açıklayabilmektedir; bu hastalıkların patofizyolojik mekanizmaları anlaşılabilmekte ve genellikle tanıları kolaylıkla konabilmektedir. Örneğin, Huntington hastalığı, HTT genindeki CAG tekrar artışının neden olduğu patojenik huntingtin proteinlerinin oluşumu sonucunda ortaya çıkmaktadır. Multipl skleroz (MS) gibi kompleks kalıtımlı hastalıklarda birçok genetik etkene ek olarak çevresel faktörler de hastalığın ortaya çıkışını etkilemektedir. Bu bölümde, nörolojik hastalıkların genetik altyapısını otoimmün nörolojik ve nörodejeneratif hastalık grupları altında özetleyerek, bu gruplar için model hastalıklar olarak multipl skleroz (MS) ve amyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalıklarının genetiğini ayrıntılı şekilde tartışacağız.

Şekil 1. Mendelyen (monogenik, simpleks) ve kompleks kalıtımlı hastalıklar. Mendelyen hastalıklarda hastalıktan sorumlu bir gendeki patojenik varyant sonucunda klinik fenotip ortaya çıkmaktadır. Kompleks kalıtımlı hastalıklar ise birden fazla gendeki yatkınlık varyantlarının birikimi ile yatkınlığı etkileyen çevresel faktörlerin varlığında ortaya çıkmaktadır.



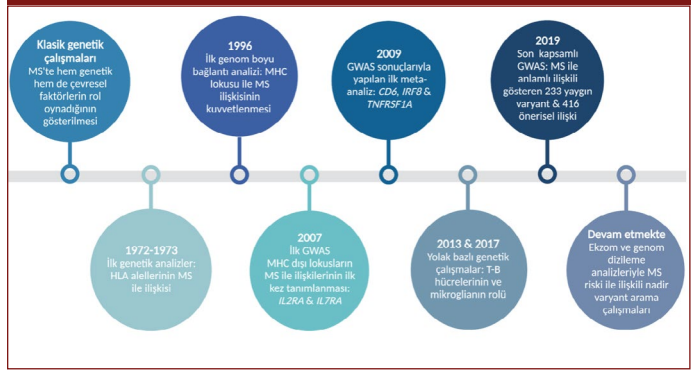
Santral Sinir Sisteminin Otoimmün Hastalıkları

Multipl Skleroz

Giriş

MS, çevresel faktörlerin ve genetik yatkınlığın birlikte rol oynadığı, kompleks kalıtımlı bir hastalıktır. MS'in ailesellik oranının araştırıldığı öncü çalışmalarda, MS hastası bir birey ile olan akrabalık derecesindeki yakınlık arttıkça MS riskinin de arttığı, monozigot ikizlerdeki konkordans oranın dizigotik ikizlere göre daha yüksek olduğu[1] ve iki ebeveyni birden MS olan bireylerin hastalık riskinin tek ebeveyni MS olanlardan daha yüksek olduğu görülmüştür.[2] MS prevalansı, dünya genelinde değişkenlik göstermektedir ve özellikle çocukluk döneminde daha düşük MS riskinin görüldüğü bölgelerden daha yüksek riskli bölgelere göç etmenin, MS riskini arttırdığı gözlenmiştir.[3] MS'de yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, çevresel etkenlerin toplum düzeyinde değişkenlik göstermekle birlikte, genetik altyapı ile birlikte MS oluşumunda rol oynadığı, MS birikiminin yoğun olduğu ailesel vakalarda ise genetik faktörlerin birincil etken olduğu düşünülmektedir. Bu genetik yatkınlığa neden olan genomik bölge ve varyantların tanımlanabilmesi için, farklı yaklaşımlar ve yöntemler kullanılarak birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Öncü bağlantı analizi çalışmaları ve hem ailesel, hem de popülasyon-spesifik asosiyasyon çalışmaları ile sınıf II majör histokompatibilite kompleks (MHC) bölgesinin MS ile ilişkisi, aynı zamanda bazı diğer MHC ve MHC-dışı MS-ilişkili lokuslar tanımlanabilmiştir. Akabinde, yeni nesil dizileme teknolojisinin ilerlemesiyle, çok sayıda hasta ve kontrol ile gerçekleştirilen genom-boyu asosiyasyon çalışmaları (GWAS) sonucunda MS yatkınlığını etkileyen birçok yeni yaygın varyant, ve ekzom dizileme yöntemiyle MS riskini etkileyebilecek birçok nadir varyant tanımlanmıştır. Bu başlık altında MS riski ile ilişkili olduğu bulunan genomik bölgeleri, yaygın ve nadir varyantları, genomik yöntemlerin zamanla geliştirilmesine ve iyileştirilmesine bağlı olarak kronolojik bir sırayla özetleyeceğiz (Şekil 2).

Şekil 2. Kronolojik sıra ile MS genetiği konusundaki öncü genetik çalışmalar.



Öncü Genetik Çalışmalar

İlk kez, 1972 yılında Naito ve arkadaşları tarafından 94 MS hastası ve 871 sağlıklı kontrol ile gerçekleştirilen bir asosiyasyon çalışmasında, insan lökosit antijen (HLA) allellerinin serotiplenerek HLA-A3 alel frekansının MS hastalarında anlamlı ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur.[4] Eş-zamanlı olarak, Jersild ve çalışma grubu, üst üste gerçekleştirdikleri iki çalışma ile önce HLA-B7, sonra da günümüzde DR15 olarak adlandırılan DR2 lokusunun MS ile ilişkili olduğunu açığa çıkarmıştır.[5,6] MS ile HLA asosiyasyonun ilk kez gösterilmiş olduğu bu çalışmalardan sonra, 1996 yılında yapılan öncü çalışmalarda MS için tüm genom ailesel bağlantı analizleri yapılmıştır. Birleşik Krallık'ta gerçekleştirilen, ilk fazda 129, ikinci fazda 98 ailenin dahil edildiği bir çalışmada, MHC genlerini içeren 6p21 (maksimum LOD skor [MLS] 2.8) ve 17q22 (MLS 2.7) bölgelerinin MS ile ilişkili olduğu bulunmuştur.7 Amerika Birleşik Devletleri'nde ise birçok farklı modda bağlantı analizleri gerçekleştirilerek 7q21-22 ve 6p bölgesinin MS ile ilişkisi gösterilmiş olup, 6p bölgesinin sonraki fazda detaylı incelenmesi sonucunda bu bölge için 3.57 MLS elde edilmiştir.[8] İlk tüm genom bağlantı taramalarını takiben, birçok farklı toplumda bağlantı analizleri gerçekleştirilmiş olup, bu çalışmalarda istatistiksel anlamlılığa ulaşılamasa da, birçok önerisel ve potansiyel bağlantı bölgeleri tanımlanmıştır.[9] 2003 yılında bu çalışmaların sonuçları ile gerçekleştirilen bir meta-analizde, toplam 719 aile ve ortalama 359 mikrosatelit belirteç dahil edilerek 6p21 lokusunun MS ile ilişkisi doğrulanmış, önceden önerilen bölgeler arasından 17q21 ve 22q13 lokusları ise önerisel bağlantı bölgeleri olarak sonuçlanmıştır.10 Daha sonra International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC) tarafından yapılan benzer bir çalışmada, 730 multipleks MS ailesi ve 4,506 tek nükleotit polimorfizmi (SNP) ile bağlantı analizi yapılmış,

MHC bölgesi dışında MS ile anlamlı ilişki gösteren bir bölge açığa çıkarılamamakla birlikte, birçok önerisel bölge tanımlanmıştır.[11] Bu öncü çalışmalar çoğunlukla negatif sonuçlar vermiş olsa da, MS'in ortaya çıkmasından, yüksek risk etkisine sahip az sayıdaki varyantın sorumlu olmadığı, MS riskinde genom boyunca düşük etkili birçok varyantın etkili olduğu bilgisini açığa çıkarmıştır.

Genom-Boyu Asosiyasyon Çalışmaları

Aday gen temelli vaka-kontrol çalışmalarıyla spesifik olarak T hücre reseptör genleri, immünglobulin zincir genleri, miyelin bazik protein kodlayan gen ve daha birçok genin MS ile ilişkisi araştırılmış olup, kompleks hastalıklarda risk aleli bulma anlamında yöntemsel olarak düşük güce sahip olduklarından bu çalışmalardan tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. İnsan Genom Projesi'nin tamamlanmasının ardından, GWAS yöntemiyle binlerce vakanın dahil edilmesiyle tüm genomda toplumlara özgü hastalık ile ilişkili lokus arama çalışmaları hız kazanmıştır. MS için ilk GWAS, 2007 yılında 1,540 ebeveyn-hasta çocuk trio aileler kullanılarak gerçekleştirilmiş olup, bu çalışmanın sonucunda IL2RA ve IL7RA genlerinin MS ile ilişkili olduğu bulunmuştur.[12] Bu çalışmayı takiben MS için birçok GWAS ve meta-analiz gerçekleştirilmeye devam edilmiştir ve 2011 yılına kadar bağımsız olarak replike edilebilen MS ilişkili 26 lokus tanımlanmıştır. IMSGC tarafından 2011 yılında gerçekleştirilen 9,772 MS hastası ve 17,376 kontolün dahil edildiği GWAS sonucunda, daha önce MS ile ilişkisi ispatlanmış olan 26 lokus arasından 23'ü replike edilebilmiş, ek olarak 29 yeni risk lokusu tanımlanmıştır.[13] MS ile ilişkili bulunan lokusların özellikle T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu yolaklarında rol alan genlerce zengin olduğu tanımlanmıştır. Akabinde, yine IMSGC taradından ImmunoChip isimli hedefe-yönelik dizileme yöntemiyle 29,300 MS hastası ve 50,794 bağımsız sağlıklı kontrol analiz edilerek 48 yeni yatkınlık aleli daha bulunmuş, bu noktada MS için toplamda 103 farklı lokusta 110 risk varyantı tanımlanmıştır.[14]

Yeni nesil dizileme teknolojisinin hızla gelişmesiyle IMSGC tarafından 2017 ve 2019 yıllarında MS için en kapsamlı GWAS ve takip eden analizler gerçekleştirilmiştir. İki basamaklı olarak 115,000'i aşkın birey dahil edilerek, 32 MHC varyantının, 200 MHC dışı otozomal varyantın ve bir X-kromozomu varyantının MS ile ilişkisi bulunmuştur.[15] Bu sonuçlar ile yapılan transkriptomik, epigenetik ve yolak analizleri sonucunda yine T hücre biyolojisinin hastalığın ana bileşeni olduğu, bununla birlikte edinilmiş ve doğal immün sistem bileşenlerinin ve mikroglial hücrelerin de hastalık patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir. Ancak, MS ile ilişkisi ispatlanan bu 233 varyantın, MS kalıtımının sadece %19.2'sini açıklayabildiği ve MS riskini etkileyen birçok bilinmeyen genetik faktör olduğu gözlenmiştir. IMSGC'nin 2019 yılındaki son çalışmasında da 47,429 MS hastası and 68,374 kontrol analiz edilerek, bu 233 anlamlı MS ilişkisinin yanı sıra istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmayan, fakat MS ile önerisel olarak ilişkisi olabilecek 416 varyant daha tanımlanmıştır.[16] Bu çalışmadaki önerisel ilişkiler de dahil edildiğinde, MS için tanımlanmış olan yaygın varyantların tümünün kümülatif olarak MS kalıtımının %48'i kadarını açıklayabildiği öngörülmüştür. MS riskini etkileyen genetik faktörlerin yarısından fazlası GWAS yaklaşımıyla açıklanamamıştır ve GWAS yöntemiyle yalnızca yaygın varyantların tespit edilebildiği de göz önünde bulundurulduğunda, MS'te bilinmeyen genetik faktörlerin büyük kısmının hastalık riskini etkileyen nadir varyantlar olduğu düşünülmektedir.

Nadir Varyantlar

GWAS yaklaşımı, popülasyonda frekansı %1'den daha fazla olan, hastalık riskine etkisi ise düşük ya da orta seviyede olan yaygın varyantların aydınlatılmasında oldukça etkili olmuştur. Fakat, bu çalışma dizaynı, hastalık riskinde yüksek etkisi olan nadir varyantların tanımlanması için uygun bir yaklaşım değildir. Ekzom dizileme analizlerinin geliştirilmesi ve kullanımının yaygınlaşmasıyla, MS kalıtımındaki bilgi açığının kapatılabilmesi amacıyla birçok nadir varyant arama çalışması başlatılmıştır. Yine IMSGC tarafından yapılan bir meta-analizde, 32,367 MS hastası ve 36,012 kontrolün ekzonik varyantları analiz edilmiş, *GALC, TYK2, PRF1, PRKRA, NLRP8, HDAC7* genlerinde MS ile ilişkili olduğu görülen düşük frekansa sahip yedi varyant tanımlanmıştır ve MS heritabilitesinin %5'i kadarının daha düşük frekanslı protein kodlayıcı bölge varyantlarıyla açıklanabileceği görülmüştür.[17] Bu çalışmada bulunan genlerin bilinen immünolojik işlevlere sahip olması, MS patogenezinde primer olarak immün disfonksiyonun baskın olduğunu doğrulamaktadır. Örneğin, *HDAC7* geni, sınıf II histon deasetilaz 7 protenini kodlamaktadır ve bu protein, naif CD4+ T hücrelerinin regülatör T hücrelerine dönüşmesini düzenleyen FOXP3'ün baskılayıcı etkilerini arttırmaktadır. PRKRA geninin kodladığı çift zincir RNA tarafından aktive olan protein ise protein kinaz R ile heterodimer oluşturarak NFκB sinyal aktivasyonu ve interferon üretimini arttırmaktadır. NFκB-aracılı sinyal yolağının MS patogenezinde önemli rol oynadığı çok iyi bilinmektedir ve bu çalışmada bulunan PRKRA varyantının bu mekanizma üzerinden MS riski ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Sonuçları diğer çalışmalarla henüz doğrulanmamış olsa da, bahsi geçen meta-analizden sonra birçok başka çalışmada da ekzom dizileme ile MS riskini etkileyebileceği önerilen varyant ve genler tanımlanmıştır. Çalışma dizaynı ve örnek sayısı bakımından öne çıkan çalışmalar şu şekildedir: Örneğin, toplamda yedi hasta içeren iki ailenin dahil edildiği bir çalışmada, bağlantı analizi yoluyla MS ile ilişkili olabilecek genomik bölgeler aranarak, ekzom dizileme analizi sonucunda 2.2 LOD skora sahip bir bölgede bulunan *NR1H3* genindeki p.Arg415Gln değişiminin hastalıktan sorumlu varyant olduğu önerilmiştir.[18] Ancak, daha sonra yapılan replikasyon analizinde varyant sıklığının hastalarda kontrollere göre fazla olmaması ve varyantın penetrans hesaplamalarına göre düşük risk yüzdesi taşıması nedeniyle bu varyantın MS ile ilişkisi tartışmalıdır. Bir başka çalışmada, ekzom dizileme ile en az iki MS hastası bulunan 15 ailede D vitamini sinyal yolağında yer alan genlerdeki varyantlar incelenmiştir *(DHCR7, CYP2R1, CYP3A4, CYP27A1, GC, CYP27B1, LRP2, CUBN, DAB2, FCGR, RXR, VDR, CYP24A1 ve PDIA3)*.19 Fakat, bu çalışmada saptanan varyantlar açısından MS hastalarında ve diğer aile bireylerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Yine ekzom dizileme ile 34 MS ailesinde yapılan bir başka çalışmada patojenik olabileceği öngörülen 12 gende *(PLAU, MASP1, C2, NLRP12, UBR2, CTNNA3, NFATC2, RNF213, NCOA3, KCNG4, SLC24A6, SLC8B1)* nadir varyantlar tanımlanmış, bu genlerin fibrinoliz ve komplement, inflamazom, Wnt sinyal yolaklarında rol alan ve nükleer reseptör kompleksi ve katyon kanalları genleri olduğu görülmüştür.[20] Jia ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen tüm genom dizileme analizinde ise Mendelyen nörolojik hastalıklardan sorumlu patojenik varyantların (eski isimlendirmeyle "mutasyon"), progresif MS riski ile ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır.[21] Bu çalışmada, primer progresif MS hastalarında klinik olarak MS ile benzer özellikler taşıyan hasta-

lıklardan (spastik paraparezi ve megalensefalik lökoensefalopati) sorumlu KIF5A, MLC1 ve REEP1 genlerinde varyantlar tespit edilmiş olup, herediter spastik paraparezi ile ilişkili varyantların birikiminin hem primer, hem de sekonder progresif MS hastalarında kontrollere göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu, yineleyen-düzelen MS hastalarında ise böyle bir birikimin olmadığı tespit edilmiştir. MS'te ekzom dizileme ve genom dizileme analizlerinin katkısıyla yaygın varyantlarla birlikte MS heritabilitesinin yarısından fazlası günümüzde açıklanabilmektedir ve hem ailesel, hem de bağımsız vakalarla yapılan nadir varyant arama çalışmaları artan bir hızla devam etmektedir.

Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozuklukları ve Anti-MOG Antikoru İlişkili Hastalıklar

Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, nöromiyelitis optika spektrum bozukluklarının (NMOSB) ortaya çıkmasında da hem genetik, hem de çevresel etkenler rol oynamaktadır. NMOSB prevalansının Uzak Doğu toplumlarında beyaz ırka göre daha yüksek olması, ve nadir bir hastalık olmasına rağmen olguların yaklaşık %3'ünün ailesel olduğunun görülmesi, genetik etkenlerin rolüne işaret etmiştir.[22] Yapılan olgu-kontrol çalışmalarında H*LA-DPB1*05:01* alelinin Uzak Doğu toplumlarında anti-aquaporin-4 (anti-AQP4) pozitif NMOSB ile ilişkili olduğu görülmüş olup,[23] bu ilişki Fransız toplumunda tanımlanmamıştır.[24] Bir ekzom dizileme çalışmasına 228 anti-AQP4 pozitif NMOSB hastası ve 1400 sağlıklı kontrol dahil edilmiş, HLA-DQB1*05:02 alelinin, HLA-DQB1*05:02-DRB1*15:01 haplotipinin, NOP16 varyantlarının ve IgG1-G390R varyantının hastalarda anlamlı ölçüde daha sık bulunduğu tanımlanmıştır.[25] HLA alelleri dışındaki diğer yatkınlık genlerine bakılacak olursa, olgu-kontrol çalışmalarıyla *AQP4, IL2RA, GPC5, CD226, CD6, TNFRSF1A* genlerindeki varyantların da NMOSB ile ilişkisi rapor edilmiştir.[26-30] Bir GWAS çalışmasında ise CYP7A1 geninin promotor bölgesindeki bir varyantın (-267 T>G) NMOSB'ye karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir.[31] NMOSB olgularının az sayıda olması nedeniyle literatürde bu konuda çok fazla genetik araştırma sonucu olmamasına rağmen, 2018 yılında NMOSB'de genom dizileme ve kopya sayısı varyasyonları analizi kapsamında detaylı bir çalışma rapor edilmiştir.[32] 215 NMOSB hastası ve 1244 kontrolün dahil edildiği çalışmanın sonucunda iki tek nükleotit polimorfizmi (SNP; rs28383224 ve rs1150757), HLA-DRB1*03:01 aleli ve C4 kopya sayısı varyasyonu, anti-AQP4 pozitif NMOSB ile ilişkilendirilmiştir.

Santral sinir sisteminin bir diğer otoimmün hastalığı olan anti-MOG antikoru ile ilişkili hastalıkların (MOGAD) genetik yönü ile ilgili bilgiler ise oldukça kısıtlıdır. Çin toplumunda yapılan bir çalışmada pediatrik başlangıçlı MOGAD ile HLA-DQB1*05:02-DRB1*16:02 alelleri ve haploitipi arasında ilişki bulunmuştur.33 Buna karşın, hem Birleşik Krallık[34] hem de Hollanda35 toplumlarında MOGAD ile HLA alelleri arasında güçlü bir ilişki bulunamamıştır. Birleşik Krallık çalışmasında 82 MOG-IgG-seropozitif hastada HLA sınıf 1 ve 2 allellerinin tiplemesi yapılmış, yalnızca HLA-C*03:04 aleli ile zayıf bir ilişki saptanmıştır. Hollanda çalışmasında ise 43 MOG-IgG seropozitif hastada yapılan HLA sınıf 1 ve 2 tiplemesi sonucunda herhangi bir HLA ilişkisi bulunamamıştır. Buna karşın, 42 anti-AQP4 pozitif NMOSB hastasında HLA-A*01, HLA-B*08 ve HLA-DRB1*03 alelleri ile ilişki saptanmıştır. MOGAD'nin klinik tablo spektrumunun geniş olmasından ötürü farklı fenotiplerin altında farklı patogenezlerin yatıyor olması ihtimaline karşı bu çalışmada hastalar alt-gruplara ayrılarak (çocuk-yetişkin, monofazik-multifazik, optikospinal-diğer, ADEM-diğer) analizler tekrar edilmiş olmasına rağmen, bu alt-grup karşılaştırmalarında da herhangi bir HLA aleli ilişkisi saptanmamıştır. NMOSB'ye oranla MOGAD'nin patofizyolojisi yeterince iyi bilinmemektedir ve otoantikor ilişkili bir hastalık grubu olmasına rağmen, MOGAD için yapılan üç genetik çalışmanın ikisinde güçlü HLA asosiyasyonlarının tanımlanmamış olması ilginç olup, bu hastalık grubunda daha detaylı genetik analizlerin gerekliliğine işaret etmektedir.

Periferik Sinir Sisteminin Otoimmün Hastalıkları

Guillain-Barré Sendromu

Guillain-Barré Sendromu (GBS), özellikle enfeksiyon gibi çevresel faktörlerin tetiklemesiyle genetik olarak yatkın bireylerde ortaya çıkan bir akut inflamatuvar poli-radikülonöropatidir. Klasik genetik çalışmalar ile ailesel GBS birikiminin gösterilmesinin ardından, bu gözlemle uyumlu olarak GBS yatkınlığı ile ilişkili birçok gen tanımlanmıştır.[36] Özellikle bazı HLA sınıf 2 allelerinin GBS ile olan ilişkisi birçok toplumda gösterilmiştir. Irak toplumunda yapılan bir çalışmada DRB1*03:01, DRB1*07:01 ve DRB4*01:01 allelerinin GBS ile ilişkisi bulunmuş, HLA-DR6 alel frekansının ise kontrollerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir.[37] Tunus'daki bir çalışmada ise DRB1*14/DQB1*05 ve DRB1*13/DQB1*03 haplotiplerinin GBS riskini artırdığı, DRB1*07/ DQB1*02 ve DRB1*03/DQB1*02 haplotiplerinin ise GBS'ye karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir.[38] DQB1*03 alelinin ayrıca yakın zamanda Campylobacter jejuni enfeksiyonu geçiren İngiliz ve Gal'li GBS hastalarında kontrollere göre daha yüksek frekansta bulunduğu gösterilmiştir.39 Bunların yanı sıra, GBS'nin iki klinik alt-tipi olan akut inflamatuar demiyelinizan poli-radikülonöropati (AIDP) ve akut motor aksonal nöropati (AMAN) ile farklı ilişki paterni gösteren HLA allelerinin olduğu da görülmüştür. Örneğin, bir Kuzey Çin kohortunda DRB1*1301 aleli AIDP ile ilişkili bulunurken, bu alelin tek başına AMAN hastalarında yüksek frekans göstermediği, DRB1*1301-03 ve DRB1*1312 kombinasyonunun AMAN ile ilişkili olduğu görülmüştür.[40] HLA allelerinin dışında FcγR reseptör genleri, TNF, CD1 genleri, IL-17 kodlayan genler gibi başka genler de GBS riski ile ilişkilendirilmiştir.

Aday gen temelli çalışmaların sonucunda birçok HLA alelinin GBS ile ilişkisinin gösterilmesine rağmen, yapılan GWA çalışmalarında MHC lokusuyla anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.41 Bunun yanı sıra, farklı çalışmalarda tanımlanan gen ilişkileri tekrarlanabilirlik açısından tartışmalıdır. Bu bağlamda, 12 farklı olgu-kontrol çalışması ile yapılan bir meta-analiz çalışmasına toplam 1,590 GBS hastası ve 2,154 kontrol dahil edilerek TNF, FcγR ve CD1 kodlayan genlerdeki altı farklı varyantın analizi yapılmıştır.42 Bunlar arasından TNF-α 308 G/A polimorfizminin GBS ile ilişkili olduğu bulunmuş, diğer varyantlar için anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir. Bir başka çalışmada ise SIGLEC10 geninde nadir varyantlar aranarak R47Q ve A108V değişimlerinin GBS hastalarında anlamlı ölçüde daha sık görüldüğü bildirilmiştir.[43] Literatürde birçok veri olmasına rağmen, GBS için farklı toplumlarda yapılan genetik çalışmaların sonuçları genellikle birbiriyle uyumsuzdur, bunun en büyük nedeni örneklem sayılarının düşük olmasıdır. GBS'nin genetik altyapısının daha iyi anlaşılabilmesi için büyük çaplı GWA çalışmalarının gerekliliği göze çarpmaktadır.

Multifokal Motor Nöropati

Multifokal motor nöropati (MMN) yatkınlığını etkileyen genetik ve çevresel faktörler günümüzde halen tam olarak bilinmemektedir. 2010 yılında 74 Hollandalı MMN hastası ve 700 kontrol ile yapılan bir olgu-kontrol çalışmasında, HLA sınıf I ve II antijen tiplemesi yapılarak, HLA alellerinin MMN riski ve MMN karakteristiği ile ilişkisi incelenmiştir.[44] Bu çalışmada HLA sınıf II DRB1*15 alelinin MMN riski ile ilişkili olduğu gösterilmiş, herhangi bir HLA alelinin hastalık karakteristiği ile ilişkisi ise bulunamamıştır. Daha fazla sayıda hasta ve kontrol sayısı içeren (126 MMN, 1305 kontrol), farklı bir Hollandalı hasta-kontrol grubu ile yapılan bir başka çalışmada; DRB1, DQB1 ve DQA1 lokusları için yüksek çözünürlüklü HLA sınıf II tiplemesi yapılmıştır.45 Bu çalışmada, daha önce tanımlanmış olan HLA sınıf II DRB1*15 aleli ile MMN ilişkisi doğrulanarak, bu ilişkinin hastalarda daha sık görülen DRB1*15:01-DQB1*06:02 haplotipi ile açıklanabildiği bulunmuştur. Ek olarak, DRB1*12:01 alelinin, daha özgün olarak DRB1*12:01-DQB1*03:01 haplotipinin de MMN riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada da incelenen HLA alellerinin ve haplotiplerin hastalık gidişatı ya da tedavi yanıtı ile ilişkisi bulunamamıştır. Bu allelerin başka toplumlarda da MMN ile ilişkisinin olup olmadığı ve altta yatan patojenik mekanizmalar bilinmemekle birlikte, hem HLA-DRB1*15:01 hem de HLA-DRB1- 12:01 alelinin daha önce santral ve periferik sinir sisteminin başka otoimmün hastalıklarıyla da ilişkisi gösterilmiştir. Kısıtlı hasta sayısı ile yapılan bir başka genetik çalışmada ise SMN1, SMN2 ve NAIP genlerinde delesyon taraması yapılarak, SMN2 gen delesyonunun MMN hastalarında (N=10), sağlıklı kontrollere (N=200) göre anlamlı ölçüde daha sık görüldüğü gösterilmiştir.[46] MMN ve bu hastalarda gözlenen anti-GM1 IgM titresi artış yatkınlığını etkileyen genetik faktörler hakkında bilinenler oldukça kısıtlıdır. Hastalık prevalansının oldukça düşük (yaklaşık 0.6/100.000) olması da göz önünde bulundurularak, MMN yatkınlığının genetik nedenlerinin aydınlatılması kapsamında çok sayıda MMN hastasının dahil edildiği kapsamlı çalışmalara ve uluslararası işbirliklerine gereksinim vardır.

Miyastenia Gravis

Nöromüsküler bağlantıyı hedef alan antikor-aracılı hastalıkların oluşturduğu heterojen bir grup olan miyastenia gravisin (MG) gerek patofizyolojik mekanizmaları, gerekse etiyolojisi hakkındaki mevcut bilgiler hızla artmaktadır. MG'nin genetik bir altyapısı olduğu farklı toplumlarda klasik genetik çalışmalar ile gösterilmiştir; MG hastalarının %4-5'inin ailesinde başka bir hasta aile bireyi olduğu görülmüştür.[47,48] Ek olarak, MG için konkordans oranlarının monozigotik ikizler için %33.5 olduğu gösterilmiştir.[49] MG yatkınlığını etkileyen genetik faktörlerin aydınlatılması için seçilen aday genlerdeki özgün SNP'lerin sıklıkları birçok hasta-kontrol çalışmasında analiz edilmiştir. GWAS teknolojisinin gelişmesiyle de bu kapsamda birçok yeni çalışma gerçekleştirilmiştir.

Diğer birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi, MG yatkınlığında da HLA alellerinin hastalık yatkınlığını etkilediği gösterilmiştir. HLA-B7, B8, DR2, DR3 ve DQ5 alellerinin MG ile ilişkili olduğu tanımlanmış olup, bu ilişkiler anti-AchR ve anti-MuSK antikor-pozitif hastalar arasında olduğu gibi, erken ve geç hastalık başlangıçlı hastalar arasında da farklılık göstermektedir.[50-52] HLA alellerinin yanı sıra, MHC bölgesi dışındaki bazı genlerin de MG ile ilişkili olduğunu öneren çalışmalar mevcuttur. Bunlar arasından CTLA4 geni, hem bir GWA çalışmasında,53 hem de aday gen-temelli bir çalışmada54 MG ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, *PTPN22, CTSL2, BAFF, VAV1, TNIP1, CHRNA1* ve sitokin kodlayan bazı genler *(IL-4, IL4RA, IL-10, TNFRS11A)* de MG riski ile ilişkilendirilmiştir. MG'de yapılan genetik çalışmaların sonuçları arasından HLA-B*08 alelinin erken başlangıçlı MG ile; HLA-DRB*14 ile HLA-DQB1*05 alellerinin ise anti-MuSK antikor pozitif MG ile ilişkisinin güçlü olduğu görülmektedir. Fakat, MG'nin tahmin edilen kalıtılabilirliği (yaklaşık %35), bahsedilen yatkınlık genleri ile halen açıklanamamakta olup, henüz tanımlanmamış olan yatkınlık genlerini arama çalışmaları devam etmektedir.

Nörodejeneratif Hastalıkların Genetiği

Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalarının (AH) yaklaşık %95'i sporadik ve genellikle geç başlangıçlı olup %5'i kadarını da erken başlangıçlı ailesel formlar oluşturmaktadır. Bununla birlikte, hem geç başlangıçlı, hem de erken başlangıçlı AH hastalarında pozitif aile öyküsü görülebilmektedir. Erken başlangıçlı AH hastalarının yaklaşık %60'ının AH hastası akrabası bulunmaktadır ve bu ailelerde %13 oranında otozomal dominant kalıtım şeması görülmektedir[55] Otozomal dominant AH'ye neden olan genler arasından patojenik APP ve PSEN1 varyantları taşıyanlar kesin olarak AH geliştirirken, PSEN2 varyantı taşıyan bireylerin yaklaşık %95'inde AH gelişmektedir.[56] Birden fazla yatkınlık varyantının ve çevresel faktörlerin rol oynadığı sporadik AH için ise birçok ilişkili gen tanımlanmıştır. Bunlar arasından AH riski ile en güçlü ilişki gösteren gen, APOE'dir. Apolipoprotein E proteini kodlayan APOE geninin ε4 izoformunu taşıyan bireylerde AH riskinin anlamlı ölçüde arttığı birçok çalışma ile gösterilmiştir.[57] APOE geninin geç başlangıçlı AH ile ilişkilendirilmesinin ardından, AH riskini artıran genetik değişimlerin aydınlatılması için birçok çalışma yapılmış ve şu ana kadar AH ile ilişkili olabilecek 500'den fazla aday gen önerilmiştir. Bunlar arasından tau fosforilasyonu, nörofibriler yumak ve β-amiloid plakların oluşumu ile ilişkili genlerin yanı sıra, lipid metabolizması, mitokondriyal aktivite, inflamatuar prosesler, glikoz ve insülin metabolizması gibi biyolojik mekanizmalarla ilişkili genler de açığa çıkmıştır. Anlamlı ölçüde AH ile ilişkili olduğu bulunan genler arasından öne çıkan, farklı çalışmalarla tekrarlanabilirliği gösterilmiş olan genler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Erken ve geç başlangıçlı AH ile ilişkili öne çıkan genler.[a]

Başlangıç Yaşı	Genler
Erken başlangıçlı AH ile ilişkili genler	*APP, PSEN1, PSEN2*
Geç başlangıçlı AH ile ilişkili genler	*APOE, BACE1, ADAM10, ABCA7, LRRK2, SNCA, MAPT, BIN1, C9ORF72, CLU, CD33, CR1, FUS, GRN, PICALM, SORL1, TREM2, TARDBP*

[a]Calabrò M, Rinaldi C, Santoro G, Crisafulli C. The biological pathways of Alzheimer disease: A review. AIMS Neurosci. 2021;8(1):86 kaynağından uyarlanmıştır.[55]

Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığının (PH) geç başlangıçlı doğası dolayısıyla klasik genetik çalışmalardaki ikiz konkordans oranlarının güve-

nilirliği tartışmalı olup, PET taraması yöntemiyle yapılan çalışmalarda monozigot ikizlerdeki konkordans oranının dizigotik ikizlere göre daha yüksek bulunmuş olması (%55 vs %18), hastalığın güçlü genetik altyapısına işaret etmiştir.58-60 Uyumlu olarak, daha sonraki çalışmalarda, nadir de olsa (%5-10), PH'nin ailesel veya monogenik formlarının varlığı gösterilmiştir. Öncü bağlantı analizleri ile SNCA ve LRRK2 genlerinin PH ile ilişkisi bulunmuş, bu ilişkiler daha sonraki GWA çalışmalarıyla da kanıtlanmıştır. SNCA ve LRRK2 genlerine ek olarak, *EIF4G1, VPS35, DNAJC13, CHCHD2, TMEM230 ve RIC3* genlerinin de otozomal dominant kalıtımlı PH'ye neden olduğu gösterilmiştir.[61] Otozomal resesif ya da X'e-bağlı resesif PH'ye neden olduğu gösterilmiş olan genler ise *PRKN, DJ-1, PINK1, FBXO7, 22q11.2del, SYNJ1, RAB39B, DNAJC6, PODXL, VPS13C ve PTRHD1*'dır. Monogenik PH formlarından sorumlu genlerin yanı sıra (Tablo 2), PH için yapılan GWA çalışmaları kapsamında 26,035 PH hastası ve 403,190 kontrolün dahil edildiği bir meta-analizde, 17 yeni lokus daha tanımlanmış ve PH-ilişkili olduğu bulunan lokusların sayısı günümüzde 50'yi aşmıştır.[62] Yüksek istatistik güce sahip olan bu meta-analizin sonuçlarına bakıldığında, otofaji ve lizozomal biyolojinin PH riski ile yakından ilişkili moleküler mekanizmalar olduğu görülmüş, yeni işlevsel çalışmalar ve potansiyel teröpatik hedeflerin önü açılmıştır.

Tablo 2. Monogenik PH formlarından sorumlu genler ve klinik özellikleri

Gen	Kalıtım modeli	Parkinsonism dışındaki veya atipik klinik özellikler[61]
SNCA (PARK1/4)	Otozomal dominant	Kognitif, davranışsal ve otonomik disfonksiyon, miyoklonus
LRRK2 (PARK8)	Otozomal dominant	Değişken: daha hafif, motor olmayan belirtiler
EIF4G1 (PARK18)	Otozomal dominant	Büyük olasılıkla patojenik değil
VPS35 (PARK17)	Otozomal dominant	Kognitif ve davranışsal değişimler
DNAJC13 (PARK21)	Otozomal dominant	-
CHCHD2 (PARK21)	Otozomal dominant	-
TMEM230	Otozomal dominant	Veri eksikliği (tek aile)
RIC3	Otozomal dominant	Veri eksikliği (tek aile)
PRKN (PARK2)	Otozomal resesif	-
DJ-1 (PARK7)	Otozomal resesif	Bazı hastalarda psikiyatrik özellikler, distoni
PINK1 (PARK6)	Otozomal resesif	Bazı hastalarda kognitif/psikiyatrik semptomlar
FBXO7 (PARK15)	Otozomal resesif	Bazı hastalarda spastisite, ekinovarus deformitesi
22q11.2del	-	Zihinsel disabilite
SYNJ1 (PARK20)	Otozomal resesif	Distoni, kognitif etkilenme, nöbetler
RAB39B	X'e bağlı resesif	Şiddetli zihinsel disabilite
DNAJC6 (PARK19)	Otozomal resesif	Kognitif disfonksiyon, diğer nörolojik özellikler
PODXL	Otozomal resesif	Veri eksikliği (tek aile)
VPS13C (PARK23)	Otozomal resesif	Ağır kognitif disfonksiyon, tetrapleji
PTRHD1	Otozomal resesif	Ağır kognitif disfonksiyon, kas zayıflığı

Amiyotrofik Lateral Skleroz

Giriş

Klinik ve temel araştırmaların sonuçları, amiyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalığının ortaya çıkışının altında yatan birçok etken olduğuna ve genetik faktörlerin büyük rol oynadığına işaret etmektedir. ALS hastalarının %5 ila 10'u kadarının en az bir ALS hastası aile üyesi olduğu gösterilmiştir.[63] Ailesel ALS olguları, sporadik olgulardan çok daha nadir görülse de, ALS'ye neden olan patojenik varyantların tanımlanmasına olanak sağlaması nedeniyle hastalık patofizyolojisinin anlaşılmasında önemli rol oynamaktadır. Şu ana kadar ailesel ALS'de tanımlanan patojenik varyantların büyük bir kısmı toksik işlev kazandırıcı *(gain-of-toxic function)* mekanizmalar ile hastalık patolojisine neden olmaktadır. Bir diğer deyişle, bu patojenik varyantları taşıyan genlerin protein ürünlerinin normal işlevlerinin olumsuz bir şekilde artması ya da farklı işlevler kazanması ile hastalık mekanizması tetiklenmektedir. Bu tip toksik işlev kazandırıcı varyantların neden olduğu hastalıklar, genelde otozomal dominant kalıtım göstermektedir; ailesel ALS'de de çoğunlukla bu kalıtım modeli görülmektedir. Örneğin, ilk tanımlanan ALS geni olan süperoksit dismutaz[1] proteinini kodlayan SOD1 geninin, dominant kalıtım modeli ve işlevsel araştırmaların sonucunda, çoğunlukla toksik işlev kazandırıcı mekanizmalar yoluyla ALS'ye neden olduğu düşünülmektedir.[64]

Yeni nesil dizileme teknolojilerinin hızla gelişmesi ile ALS için 50'den fazla potansiyel hastalık yapıcı ya da hastalığı modifiye edici gen tanımlanmıştır. Bilinen patojenik varyantlar, ailesel ALS olgularının toplumlara göre farklılık göstererek %50 ila %65'inin genetik sebeplerini açıklayabilmektir.[65] Bu olguların büyük çoğunluğunda ALS'deki dört majör gen olan SOD1, C9ORF72, TARDBP ve FUS'da patojenik varyant saptanmakta, diğer gen varyantları daha nadir olarak görülmektedir. Sporadik ALS olgularının ise %90'ından fazlasının genetik nedenleri halen bilinmemektedir.[53] MinE Konsorsiyomu 15.000 sporadik ALS olgusu ve 7.500 sağlıklı kontrol örneğinin tüm genomunu dizilemek yoluyla sporadik ALS'nin temelini çözmeyi ve sporadik ALS'ye neden olan genlerin toplamını bulmayı hedefleyen önemli bir uluslararası işbirliğidir.

SOD1

Günümüzde ALS'ye neden olan 200'e yakın SOD1 patojenik varyantı tanımlanmıştır. SOD1 varyantları ailesel ALS olgularının yaklaşık %20'sini, sporadik olguların da %1.2'sini açıklayabilmektedir.[65] Bu varyantların çoğu yanlış anlam *(missense)* varyantları olup D90A değişimi en sık görülen patojenik nedendir. SOD1 varyantına göre ALS fenotipi, süresi ve seyri büyük ölçüde değişebilmektedir. Bu anlamda A4V, H43R, L84V, G85R, N86S ve G93A de-

ğişimleri hızlı progresyon ve düşük sağkalım süresi ile ilişkiliyken, G93C, D90A ve H46R değişimlerine sahip hastaların yaşam süresi daha uzun olmaktadır.[66] Genotip-fenotip korelasyonlarına bakıldığında, A4V varyantına sahip hastaların ekstremite başlangıçlı, agresif ALS formuna sahip olduğu, homozigot D90A değişiminin ise bacaklardan başlayıp yukarı doğru yayılan ve mesane sorunları gibi atipik özellikler gösteren, genellikle daha yavaş ilerleyen ALS'ye neden olduğu görülmektedir.[67,68] D90A değişimini heterozigot olarak taşıyan hastalar ise bulber, alt ya da üst ekstremite başlangıçlı olmak üzere farklı klinik tablolar eşliğinde hızlı progresyon göstermektedir.[69]

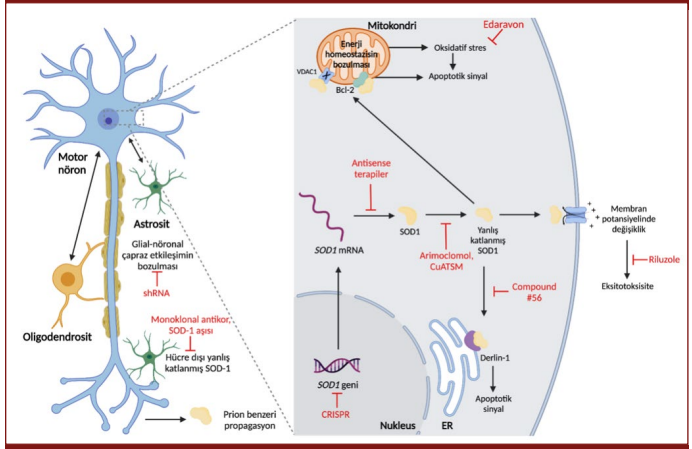
SOD1 geninin kodladığı süperoksit dismutaz1 proteini, hücrelerde çok yoğun bulunmakta ve birçok hücre kompartmanında lokalize olmaktadır. SOD1 proteini, süperoksit anyonunun oksijen ve hidrojen peroksite dismutasyon reaksiyonunu katalize ederek, hücreyi toksik reaktif oksijen türlerine karşı koruma görevine sahip bir enzimdir.[70] Buna karşılık, ALS başlangıcı ya da hastalık progresyonu ile SOD1 enzim aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunamaması,[71] SOD1 işlev kaybının ALS'ye neden olan hücresel mekanizma olmadığı görüşünü desteklemektedir. Ayrıca, Sod1 varyantı taşıyan farelerde ALS benzeri fenotip görülmekte, fakat endojen yabanıl tip Sod1 proteininin varlığı da yokluğu da bu farelerdeki yaşam süresini etkilememektedir.[72] Bu bulgu da Sod1 varyantlarının işlev kaybından ziyade toksik etki kazanması nedeniyle hastalık fenotipine yol açtığını düşündürmektedir. Fakat, mutant SOD1 işlevinin tamamen yok edilmesi yoluyla yarattığı toksik etkinin de ortadan kaldırılmasını hedefleyen çalışmalarda, bu farelerin ALS fenotipi göstermese de birçok motor fonksiyon abnormalitesine sahip olduğu görülmüştür.[73] Ayrıca, SOD1 homozigot işlev kaybının tek başına ALS'ye neden olmasa da, motor fonksiyon kaybına yol açtığına işaret eden hastalar da tanımlanmıştır.[74] Bu nedenlerle, yakın zamandaki tedavi çalışmalarında SOD1 işlevinin tamamen ortadan kaldırılması yerine kısmi olarak azaltılması hedeflenmektedir. İlk verilere göre SOD1 geninin kısmi olarak susturulması, patojenik SOD1 varyantı taşıyan hastalar için umut verici, güvenli bir terapötik yaklaşım olma potansiyeline sahiptir (ClinicalTrials.gov: NCT02623699).

Mutant SOD1'in yol açtığı patofizyolojik kaskad henüz eksiksiz olarak bilinmese de, hasara neden olduğu hücre-içi süreçler büyük ölçüde tanımlanmıştır. Bunlar arasında mitokondriyel disfonksiyon, endoplasmik retikulum stresi, aksonal transport, sadece motor nörona kısıtlı kalamayan patogenez (non-cell autonomous toxicity), membran uyarılmasının regülasyonu bulunmaktadır. Mutant SOD1'in rol aldığı hücresel süreçlerin çeşitliliği, bu mekanizmaların bireysel olarak düzeltilmesi yerine SOD1 geninin susturulması yaklaşımının doğruluğuna işaret etmektedir. SOD1 proteini birçok hücre tipinde ve konformasyonel statüde bulunabildiğinden, terapi yaklaşımlarında protein düzeyinde müdahalede bulunmaktansa, RNA veya genomik DNA'yı hedefleyen terapi tasarımları daha avantajlı görünmektedir. Bugüne kadar insanlarda ve hayvan modellerinde çalışılmış olan SOD1-hedefleyen stratejiler Şekil 3'te özetlenmiştir.[75]

C9ORF72

ALS'de en sık görülen genetik değişim, *C9ORF72* geninin kodlamayan bölgesinde yer alan GGGGCC (G4C2) heksanükleotit tekrar artışıdır. Sağlıklı bireylerde 5 ile 10 kopya arasında bulunan G_4C_2 tekrarı, ALS hastalarında yüzlerce veya binlerce kopya sayısına kadar uzayabilmektedir. Bu varyant, ailesel ALS'lerin yaklaşık %34'ünü, sporadik ALS'lerin ise %5'i kadarını açıklayabilmektedir.[65] Fakat, hem C9ORF72 geninin normal işlevi, hem de gendeki G4C2 tekrar artışının ALS patofizyolojisindeki rolü hakkında bilinenler oldukça kısıtlıdır. ALS hastalarında C9ORF72 geninin mRNA ve protein ürünlerinin düzeylerinde azalma gözlenmiş olsa da,[76,77] *C9orf72-knock-out* farelerde motor nöron dejenerasyonu gözlenmemesi,78 C9ORF72 işlev kaybının tek başına ALS'ye neden olmadığına işaret etmektedir. Bununla birlikte, G4C2 tekrar artışına sahip mutant C9ORF72'nin toksik işlev gösterdiğine dair birçok veri bulunmaktadır. Mutant transkript, tekrar bölgesindeki G artışının sonucu olarak, G-kuadrupleks türü ikincil yapılar oluşturmakta ve stabil hale gelmektedir; bu stabil yapılar ise birçok protein ile etkleşimde bulunarak çeşitli hücresel yolakları etkileyebilmektedir. Etkilenen hücresel yolaklar arasından en bilineni, RNA işleme (processing) sürecinin bozulmasıdır. Bunun yanı sıra; vezikül taşınımı, otofaji-lizozom yolağı, akson morfolojisi, sinaptik aktiviteler, mikroglial ve sistemik inflamasyon aktivasyonu da *C9ORF72* varyantı taşıyan hastalarda bozulduğu gözlenen hücresel mekanizmalardır.[79]

Şekil 3. ALS tedavi çalışmalarında SOD1'i hedefleyen gen susturulması yaklaşımları.[a]



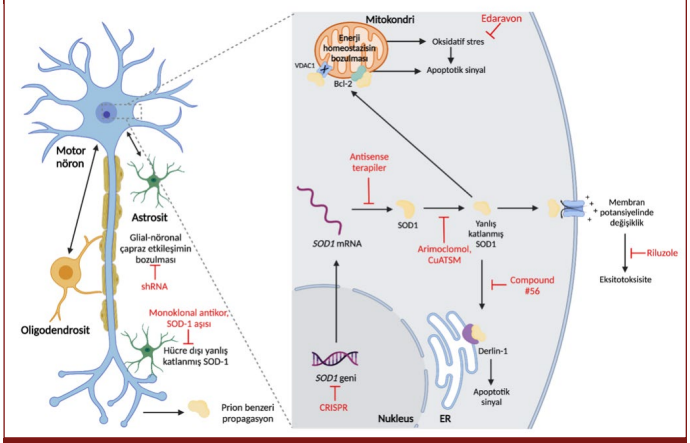
[a]Franklin JP, Azzouz M, Shaw PJ. SOD1-targeting therapies for neurodegenerative diseases: a review of current findings and future potential. Expert Opin Orphan Drugs. 2020;8(10):379-92 kaynağından uyarlanmıştır.[75]

TARDBP

TARDBP geninin kodladığı TDP-43 proteini, DNA ve RNA'ya bağlanan bir protein olup normalde hücre çekirdeğinde lokalize olmaktadır. Patojenik TARDBP varyantları nadir olmalarına ve ailesel ALS olgularının ancak %4'ünde, sporadik ALS'lerin ise %1'inden daha azında görülmelerine rağmen,65 çekirdekteki TDP-43 eksikliği ve TDP-43'ün sitoplazmada hiperfosforile agregatlar şeklinde bulunması, ALS hastalarının %97 gibi büyük çoğunluğunda (SOD1 ve FUS varyantı taşıyan hastalar hariç) görülebilmektedir.80 Bu da ALS'ye neden olan mekanizmaların TDP-43 patolojisi üzerinde birleştiğine işaret etmektedir. TDP-43, mRNA kırpılması *(splicing)*, RNA taşınımı-translasyonu ve mikroRNA biyogenezi gibi RNA metabolizmasının birçok basamağını düzenlemektedir.81 TDP-43, DNA'ya ve RNA'ya bağlanan ve geniş bir hedef molekül kitlesi olan bir protein olup yetişkin fare beyinlerinde *Tardbp* ifa-

desinin inhibe edilmesi sonucunda 240 genin ifadesinin azaldığı ve 360 genin ifadesinin arttığı gözlenmiştir.82 Bu genlerin ürünlerinin birçoğu, sinaptik aktivite, nöronal gelişim ve 1,000 kadar kırpılma sürecinde rol almaktadır. TDP-43'ün özgün kırpılma hedeflerinden biri, ALS'de önemli rolü olduğu düşünülen Stathmin 2 *(STMN2)* genidir. Patojenik TARDBP varyantı taşıyan ALS hastalarının fibroblastlarından elde edilen nöronlarda düşük STMN2 düzeyleri tanımlanmıştır.[83] *STMN2* geni, normalde olgun STMN2 mRNA'sına dahil edilmeyen kriptik bir ekson (ekson 2a) taşımaktadır. TDP-43, bu kriptik eksonun mRNA'ya dahil edilmesini baskılama işlevine sahiptir, bu nedenle TDP-43 eksikliğinde ya da işlev bozukluğu durumunda ekson 2a, olgun *STMN2* mRNA'sına girmektedir (Şekil 4). Bu kriptik eksonun dizisinde bir stop kodonu ve bir de poliadenilasyon sinyali bulunduğundan, ekson 2a'nın olgun mRNA'daki varlığı, kısa bir STMN2 mRNA ve protein ürünü oluşmasına neden olmaktadır.[83] STMN2'nin bu şekilde ortaya çıkan TDP-43 eksikliği-aracılı yanlış kırpılma sürecinin ve buna bağlı düşük protein düzeyinin, SOD1 ve FUS varyantı taşıyan hastalar haricindeki ALS hastalarında önemli bir patolojik özellik olduğu düşünülmektedir.[84] STMN2, bu tanımlanmış olan mekanizma sayesinde ALS için dikkat çekici bir terapötik hedef olmasına rağmen, STMN2 düzeyindeki değişimlerin daha fazla sayıda hastada incelenmesi gerekmektedir. STMN2'nin fare ortoloğunda kriptik ekson 2a bulunmamaktadır,[85] bu da hastalardan elde edilen hücre hatlarında, ya da insanlaştırılmış fare modellerinde daha ayrıntılı çalışmalar yapılmasını gerektirmektedir. TDP-43'ün kendisi, geniş etki alanından dolayı iyi bir hedef olmadığından, TDP-43'ün diğer işlevlerinin ve düzenlediği kritik RNA ve proteinlerin de aydınlatılmasıyla farklı terapötik hedeflerin de tanımlanması hedefler arasındadır.

Şekil 4. TDP-43 proteininin normal ve ALS nöronundaki lokalizasyonu ve STMN2-ilişkili patolojisi[a]



[a]Kim G, Gautier O, Tassoni-Tsuchida E, Ma XR, Gitler AD. ALS genetics: gains, losses, and implications for future therapies. Neuron. 2020;108(5):822-42 kaynağından uyarlanmıştır[81]

FUS

TDP-43 proteini gibi FUS proteini de hücrelerde yoğun olarak ifade edilen, normalde çekirdekte lokalize olan, DNA ve RNA'ya bağlanan, DNA tamiri ve birçok RNA metabolizması basamağında görev alan bir proteindir. FUS genindeki patojenik varyantlar, erken ve hatta çok erken başlangıçlı jüvenil ALS ile ilişkili olup ailesel ALS olgularının %4'ünde, sporadik ALS'lerin ise %1'inden daha azında görülmektedir.[65] FUS varyantı taşıyan ALS hastalarının post-mortem beyin dokuları incelendiğinde, FUS-pozitif agregatların sitoplazmada ve daha nadir olarak nöron ve glial hücrelerin çekirdeklerinde lokalize oldukları görülmüştür.[86,87] FUS agregatları, yalnızca patojenik FUS varyantı taşıyan hastalarda görülmekte ve bu hastalarda genellikle TDP-43 agregatları gözlenmemektedir. Bu da FUS-temelli patolojik mekanizmanın TDP-43'ten bağımsız bir hastalık yolağı olduğunu düşündürmektedir. Aralarındaki benzerliklere rağmen, TDP-43 ve FUS, farklı RNA hedeflerini düzenlemekte ve farklı diziler için bağlanma özgünlüklerine sahiptir.[88] Bugüne kadar 50'den fazla ALS-ilişkili FUS varyantı tanımlanmıştır; bunların büyük çoğunluğu nükleer lokalizasyon sinyal dizisinde yer almakta ve FUS proteininin sitoplazmada lokalize olması ile sonuçlanmaktadır.[89] FUS geninin diğer bazı bölgelerindeki varyantların da, FUS proteininin agregatlar oluşturmaya olan eğilimini artırıcı etki göstererek, ALS ile ilişkili birçok farklı patomekanizmaya yol açtıkları düşünülmektedir. Yakın zamanda, agresif bir ALS formuna neden olan FUS-P525L varyantına sahip 25 yaşında bir kadın hastaya kişiselleştirilmiş antisens oligonükleotit tedavisi uygulanmış, fakat hasta ilk dozunu almadan önce, solunum problemleri başladığından, tedavi başlangıcını takip eden ilk yıl içinde kaybedilmiştir.[90] Günümüzde benzeri FUS-hedefleyen potansiyel terapötikler, klinik uygulamaya geçirilmek üzere, hızla geliştirilmektedir.

Diğer Genler

Yeni nesil dizileme teknolojisinin gelişmesiyle hem ailesel, hem de geniş sporadik ALS kohortları ile çalışmalar yoğunluk kazanmış ve yukarıda anlatılan ALS genleri yanında başka birçok gende nadir genetik varyantlar tanımlanmıştır. Bu varyantların birçoğu RNA işlenmesi, protein homeostazı ve hücre iskeleti dinamiklerini etkileyen genlerde toplanmıştır. Doğrudan ALS'ye neden olan nadir varyantların yanı sıra, ALS yatkınlığını etkileyen yaygın *(common)* varyantlar da tanımlanmıştır. Örneğin, *UNC13A* genindeki varyantların, ALS yatkınlığı ve daha düşük sağkalım süresi ile ilişkili olduğu önerilmiştir.[91] *ATXN2* genindeki trinükleotit tekrar artışlarının ALS riskini artırdığı,[92] *EPHA3* genindeki kopya sayısı varyasyonunun ise ALS'ye karşı koruyucu etkisinin olabileceği önerilmiştir.[93] ALS'ye neden olan ya da ALS yatkınlığını etkileyen genler ve rol aldıkları hücresel süreçler Tablo 3'te özetlenmiştir.[94]

Tablo 3. ALS ile ilişkili genler ve rol aldıkları hücresel süreçler.[a]

Hücresel Yolak	Gen	Gen ürününün fonksiyonu
RNA işlenmesi	TARDBP	Kırpılma regülasyonu, RNA taşınımı, miRNA biyogenezi
	FUS	Kırpılma regülasyonu, RNA taşınımı, genomik bütünlüğün korunması, miRNA işlenmesi
	ANG	RNA işlenmesi, nörit gelişimi, vaskülerizasyon, stres granül oluşumu
	SETX	DNA/RNA metabolizması ve helikaz aktivitesi
	MATR3	RNA işlenmesi, kromatin organizasyonu
	ATXN2	RNA işlenmesi (TDP-43 ile etkileşerek), endositoz, mTOR sinyal modülasyonu
	TAF15	Transkripsiyon başlangıcı; RNA polimeraz II
	EWSR1	RNA kırpılması, transkripsiyonel baskılama
	HNRNPA1	mRNA işlenmesi, kırpılması ve taşınımı
	HNRNPA2B1	mRNA işlenmesi, kırpılması ve taşınımı
	ELP3	Protein sentezi, projeksiyon nöronlarının olgunlaşması
Protein trafiği ve degredasyonu	C9ORF72	Transkripsiyon, kırpılma regülasyonu, endozomal trafik, otofaji
	ALS2	Endozomal dinamik ve trafik, nörit gelişimi
	VAPB	Vezikül trafiği
	CHMP2B	Multiveziküler cisim oluşumu, lizozomal protein trafiği
	FIG4	Golgi ağının endozomal trafiği, otofaji regülasyonu
	UBQLN2	UPS-aracılı protein degredasyonu
	SQSTM1	UPS-aracılı protein degredasyonu ve otofaji
	SIGMAR1	Endoplazmik retikulumdan lipid taşınımı, mitokondriyal aksonal transport, BDNF ve EGF sinyali
	OPTN	Golgi idamesi, membran trafiği, ekzositoz, otofaji
	VCP	UPS-aracılı protein degredasyonu, otofaji, membran füzyonu
	TBK1	Otofaji, doğal immünite sinyali
Hücre iskeleti ve aksonal dinamik	DCTN1	Aksonogenez, mikrotubul ankrajı, endoplazmik retikulumdan Golgi'ye taşınım, spindle oluşumu, vezikül taşınımı, silia oluşumu
	PFN1	Hücre iskeleti sinyali, aktin polimerizasyonunun düzenlenmesi
	SPG11	Hücre iskeleti stabilitesi, sinaptik vezikül taşınımının düzenlenmesi
	TUBA4A	Mikrotubul komponenti
	NEFH	Nöronal çapın korunması, hücre içi taşınım
	PRPH	Hücre iskeleti proteini, nörit uzaması, aksonal rejenerasyon
	NEK1	Silia oluşumu, DNA-hasar yanıtı, mikrotubul stabilitesi, nöronal morfoloji, aksonal polarite
Mitokondri	CHCHD10	Mitokondriyal protein, krista morfolojisi, oksidatif fosforilasyon
	C19ORF12	Mitokondriyal protein
Diğer	SOD1	Sistosolik antioksidan
	ERBB4	Nöronal hücre mitogenezi ve farklılaşması
	SS18L1	Nöron-spesifik kromatin yeniden modellenmesi
	PNPLA6	Nöronal membran bileşiminin regülasyonu
	PON1-3	Sinir toksinlerinin enzimatik yıkımı
	DAO	D-serin düzeyinin düzenlenmesi, N-metil-D-aspartat reseptör regülasyonu
	CHRNA3,4,B4	Kolinerjik nöroiletim
	ALS3	Disülfit redoks proteini
Bilinmeyen	ALS6-21	Bilinmiyor
	ALS-FTD	Bilinmiyor

[a]Mejzini R, Flynn LL, Pitout IL, Fletcher S, Wilton SD, Akkari PA. ALS genetics, mechanisms, and therapeutics: where are we now?. Front Neurosci. 2019:1310 kaynağından alınmıştır.[94]

Nörolojik Hastalıkların Genetik Tanısı

Yeni Nesil Dizileme Teknolojileri

Yeni nesil dizileme teknolojileri, hem Mendelyen, hem de kompleks hastalıkların patogenezlerinin daha iyi anlaşılmasında büyük öneme sahiptir. Özellikle hastalık semptomlarının ortaya çıkmasıyla kesin tanı arasındaki sürenin uzayabildiği, ALS, kalıtsal nöropatiler, ataksiler ve epilepsinin monogenik formları gibi nadir, Mendelyen nörolojik hastalıkların tanısında son yıllarda yeni nesil dizileme teknolojisinin yeri yadsınamaz. Farklı genlerdeki patojenik varyantların benzer fenotiplere (genetik heterojenite) yol açtığı nörolojik hastalıkların tanısında da yeni nesil dizileme teknolojisi büyük avantaj sağlamaktadır. Günümüzde klinik kullanımı yaygınlaşmaya başlamış olan üç tip yeni nesil dizileme yaklaşımı bulunmaktadır: tüm genom dizileme (WGS: Whole Genome Sequencing), tüm ekzom dizileme (WES: Whole Exome Sequencing) ve hedefe yönelik gen panelleri. Seçilecek yöntem, klinik ya da araştırma sorusu ve söz konusu hastalığın özellikleri göz önünde bulundurularak belirlenmektedir.

İnsan genomu, ekzonların tümünü kapsayan ve ekzom olarak adlandırılan kodlayan bölgelerden ve intronları, promoter bölgeleri, düzenleyici ve yapısal elementleri içeren kodlamayan bölgelerden oluşmaktadır. Geleneksel olarak, belirli bir hastalığa sebep olduğu bilinen varyantlar mutasyon, görülme frekansı %1'den daha sık olan varyantlar ise polimorfizm olarak adlandırılmaktadır. Fakat, son kılavuzlara göre patojenite açısından yanlış değerlendirmeye yol açılmaması amacıyla varyantlar şu şekilde sınıflandırılmaktadır: patojenik, muhtemel patojenik, klinik önemi belirsiz, muhtemel benin, benin.[95] Hem kodlayan, hem de kodlamayan genomik bölgelerin dizilenmesi tüm genom dizileme, yalnızca kodlayan bölgelerin dizilenmesi ise tüm ekzom dizileme olarak adlandırılmaktadır. Kodlayan bölgeler, genomun yalnızca %2'si kadarını oluşturmasına rağmen, genetik hastalıkların bu yaklaşık %85'i, bu bölgelerin protein veya diğer ürünlerinin hücrelerdeki yüksek işlevselliğine bağlı olarak, kodlayan bölgelerde bulunmaktadır. Ayrıca, tüm genom dizilemenin ekzom dizilemeye göre yaklaşık beş kat daha maliyetli olması, üç milyar yapı taşı içeren genomun dizilenmesinin kapasitesi yüksek bir saklama alanına ve daha kapsamlı bir biyoinformatik analize ihtiyaç duyması da göz önünde bulundurulduğunda, özgün bir nörolojik fenotip gözlenmeyen hastalarda, günümüzde ekzom dizileme genom dizilemeden daha sık tercih edilmektedir. Gen panelleri ise ön tanının daha belirli olduğu durumlarda, yalnızca belirli genlerde patojenik varyantların arandığı yaklaşımdır. Gen panellerinin kullanımı, özellikle genetik temelleri iyi tanımlanmış olan bazı heterojen hastalık grupları için oldukça uygundur. Bu panellerde örneğin konjenital miyasteni, konjenital miyopati, ataksiler, periyodik paraliz, motor nöron hastalıkları, spastik paraparezi, Parkinson hastalığı, epilepsi ve daha birçok başka nörolojik hastalıkla ilişkilendirilmiş yaklaşık 4000 gen dizilenebilmektedir. Gen panelleri, teknik avantajları ve yüksek tanı oranları sayesinde, daha ziyade genetik tanı laboratuvarlarında sıklıkla kullanılan bir dizileme yöntemdir. Örneğin, müsküler distrofi ile ilişkilendirilmiş olan 12 geni içeren bir gen paneli kullanılarak, bu genlerin hızlı ve kapsamlı bir şekilde analizi yapılabilmektedir.[96] Günümüzde yeni nesil dizileme teknolojilerinin klinik uygulamadaki bir başka kullanım alanı olarak, yenidoğanlarda morbidite ve mortalite riskini artıran kalıtsal hastalıkların tanımlanması için hızlı bir şekilde genom dizileme yapılarak etkili tedavilerin uygulanması sağlanabilmektedir. Maliyet, genomu kapsama alanı ve optimum sonuç alma süresi parametreleri de göz önünde bulundurularak seçilen doğru genetik test sayesinde klinisyenler kalıtsal nörogenetik hastalıkların tedavisini günümüzde çok daha hızlı ve etkili bir şekilde yönetebilmektedir. Ancak, birçok nörolojik hastalığın genetik altyapısı halen tam olarak bilinmemektedir; bu kapsamda yeni nesil dizileme teknolojileriyle gerçekleştirilen araştırma ve yeni genleri tanımlama çalışmaları da artan bir hızla devam etmektedir.

Etik Konular

Bilim etiği, araştırmaların yürütülmesi ve çalışma bulgularının yayınlanması sırasında araştırmacıların uyması gereken ahlaki kurallar ve sorumluluklarla ilgilenen alandır. Genetik alanında da uyulması gerektiği konusunda anlaşmaya varılmış olan ve halen tartışmalı olan etik konular mevcuttur. Klinik kullanım amaçlı gerçekleştirilen genetik testler günümüzde özgün bir genin ya da bir grup genin analizine yönelik yapılabildiği gibi, tüm protein kodlayan bölgelerin ya da tüm genomun analizi şeklinde de yapılabilmektedir. Hastanın klinik verileri doğrultusunda şüphelenilen belli bir hastalık olması durumunda, eğer bu hastalık Mendel kalıtımlı ise, doğrudan hastalıktan sorumlu genin analizi yapılabilmektedir veya müsküler distrofiler, herediter spastik paraplezi gibi hastalıkların öntanılarında bu fenotiplerle ilişkili tüm genlerin tarandığı gen panelleri kullanılabilmektedir. Herhangi bir öntanı mevcut değilse, özgün genler yerine özellikle tüm ekzom dizileme ya da kullanımı yaygınlaşmaya başlayan tüm genom dizileme yapılabilmektedir. Tüm genler ile ilgili genetik bilginin elde edildiği ekzom veya genom dizileme yaklaşımlarının oluşturduğu en büyük sorunlardan biri "rastlantısal bulgular"dır. Örneğin, metabolik bir hastalığa sahip olduğundan şüphelenilen ve ekzom dizileme isteği yapılan bir hastada, önlem alınabilecek meme kanseri gibi bir hastalıkla ilişkili bir patojenik varyant bulunabileceği gibi, ortaya çıkışının engellenemediği ALS gibi bir terminal hastalıkla ilişkili de patojenik varyant tespit edilebilmektedir; her iki durumda da hastanın bilgilendirilmesi hassas bir konudur. Rastlantısal bulgular sorununu en aza indirgemenin bir yolu, yalnızca şüphelenilen hastalıkla ilişkilendirilmiş olan genleri dizilemek ya da ekzom/genom dizilemenin ardından biyoinformatik analizleri bu genler ile kısıtlamak olabilir. Belirli öntanı olmayan durumlarda ise hastanın klinik bulgularını bir "fenotipik grup" şeklinde ele alarak yine analiz edilecek gen sayısı düşürülebilir. Bu konuda en doğru ve hastaya faydalı profesyonel kararların alınabilmesi için hekimlerin, genetik uzmanlarının, psikologların, hukukçuların ve daha birçok alandaki profesyonellerin katılımı ile uluslararası bir sistem oluşturulmasının gerekliliği aşikardır.

Bir diğer sorun, hastalıktan sorumlu bir gende daha önce patojenik olduğu kanıtlanmamış olan bir varyantın (VUS: variant of unknown significance) bulunduğu durumlardır. Örneğin, meme kanserinde BRCA1 genini ele alalım. Bu gende patojenik varyant taşımayan, fakat klinik etkisi bilinmeyen bir VUS kategorisi varyantının tanımlandığı bireylerde bu bilginin nasıl aktarılacağı, hastanın bu bilgiyi nasıl yorumlayacağı konusu uzun yıllardır tartışılmaktadır. Bazı bireyler bu belirsizliği kabullenebilirken, diğerleri kesin olarak hastalık yapıcı bir varyant taşıdıkları ya da taşımadıkları kanısına vararak hayatlarıyla ilgili profilaktik mastektomi gibi majör kararlar alabilmektedir. Ayrıca VUS kategorisindeki varyantları taşıyan bireylerin aile bireylerine bu bilgiyi nasıl aktaracakları,

bu kişilerin durumu nasıl yorumlayıp ne gibi kararlar alacakları da üzerinde düşünülmesi gereken zor konulardır. VUS tanımlaması son derece dinamiktir ve bugün VUS olan bir varyant daha fazla veri girildiğinde benin ya da patojeniğe dönüşebilir.

Tüm bunlarla birlikte, dünyada örnekleri görülen bir diğer sorun, ticari kuruluşların bireyler için klinik kullanımda yeri olmayan genetik bilgiler ürettiği ve bu bireylere bilginin aktarım şeklinin belirsiz olduğu durumlardır. Örneğin, yüzlerce yatkınlık varyantı tanımlanmış olan kompleks kalıtımlı bir hastalıkla ilişkilendirilmiş varyantlardan birini taşıyan bir bireyin bu hastalığa olan yatkınlığı için anlamlı bir yorumda bulunmak imkansız olsa da, kişilere bu tip bilgiler verilebilmektedir. Üstelik bu hastalıklar söz konusu olduğunda, test yaptıran kişinin henüz literatürde tanımlanmamış olan daha yüksek etkili bir varyantı taşıma ihtimaline karşı, hastalık riskinin olduğundan daha düşük düzeyde hesaplanması gibi bir risk mevcut olduğu gibi, bunun tersi de mümkündür. Yaygın, kompleks kalıtımlı hastalıklar için varyant-temelli testlerin güvenilir olarak kullanımı henüz yeterli bir düzeyde değildir ve bu konuda genetik danışmanlık verilmesi de tartışma konusu olmaya devam etmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that there are no competing interests.

Kaynaklar

1. Bobowick AR, Kurtzke JF, Brody JA, Hrubec Z, Gillespie M. Twin study of multiple sclerosis: an epidemiologic inquiry. *Neurology.* 1978;28(10):978-. **[Crossref]**
2. Robertson N, O'Riordan J, Clayton D. Conjugal multiple sclerosis. *J Neurol.* 1995;242:S8. **[Crossref]**
3. Gale CR, Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol.* 1995;47(4-5):425-48. **[Crossref]**
4. Naito S, Namerow N, Mickey MR, Terasaki PI. Multiple sclerosis: association with HL-A3. *Tissue Antigens.* 1972;2(1):1-4. **[Crossref]**
5. Jersild C, Svejgaard A, Fog T. HL-A antigens and multiple sclerosis. *The Lancet.* 1972;299(7762):1240-1. **[Crossref]**
6. Jersild C, Hansen G, Svejgaard A, Fog T, Thomsen M, Dupont B. Histocompatibility determinants in multiple sclerosis, with special reference to clinical course. *The Lancet.* 1973;302(7840):1221-5. **[Crossref]**
7. Sawcer S, Jones HB, Feakes R, Gray J, Smaldon N, Chataway J, et al. A genome screen in multiple sclerosis reveals susceptibility loci on chromosome 6p21 and 17q22. *Nat Genet.* 1996;13(4):464-8. **[Crossref]**
8. Haines JL, Ter-Minassian M, Bazyk A, Gusella JF, Kim DJ, Terwedow H, et al. A complete genomic screen for multiple sclerosis underscores a role for the major histocompatability complex. *Nat Genet.* 1996;13(4):469-71. **[Crossref]**
9. Eraksoy M, Kurtuncu M, Akman-Demir G, Kılınc M, Gedizlioglu M, Mirza ME, et al. A whole genome screen for linkage in Turkish multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2003;143(1-2):17-24. **[Crossref]**
10. Cooperative TMSG. A meta-analysis of whole genome linkage screens in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2003;143(1-2):39-46. **[Crossref]**
11. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. A high-density screen for linkage in multiple sclerosis. *Am J Hum Genet.* 2005;77(3):454-67. **[Crossref]**
12. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med.* 2007;357(9):851-62. **[Crossref]**
13. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature.* 2011;476(7359):214. **[Crossref]**
14. Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kemppinen A, Cotsapas C, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2013;45(11):1353. **[Crossref]**
15. Patsopoulos NA, Baranzini SE, Santaniello A, Shoostari P, Cotsapas C, Wong G, et al. The Multiple Sclerosis Genomic Map: Role of peripheral immune cells and resident microglia in susceptibility. *BioRxiv.* 2017:143933.
16. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium* , ANZgene, IIBDGC, WTCCC2. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science.* 2019;365(6460):eaav7188.
17. Mitrovič M, Patsopoulos NA, Beecham AH, Dankowski T, Goris A, Dubois B, et al. Low-frequency and rare-coding variation contributes to multiple sclerosis risk. *Cell.* 2018;175(6):1679-87. **[Crossref]**
18. Wang Z, Sadovnick AD, Traboulsee AL, Ross JP, Bernales CQ, Encarnacion M, et al. Nuclear receptor NR1H3 in familial multiple sclerosis. *Neuron.* 2016;90(5):948-54. **[Crossref]**
19. Pytel V, Matías-Guiu JA, Torre-Fuentes L, Montero - Escribano P, Maietta P, Botet J, et al. Exonic variants of genes related to the vitamin D signaling pathway in the families of familial multiple sclerosis using whole-exome next generation sequencing. *Brain Behav.* 2019;9(4):e01272. **[Crossref]**
20. Vilariño-Güell C, Zimprich A, Martinelli-Boneschi F, Herculano B, Wang Z, Matesanz F, et al. Exome sequencing in multiple sclerosis families identifies 12 candidate genes and nominates biological pathways for the genesis of disease. *PLoS Genet.* 2019;15(6):e1008180. **[Crossref]**
21. Jia X, Madireddy L, Caillier S, Santaniello A, Esposito F, Comi G, et al. Genome sequencing uncovers phenocopies in primary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2018;84(1):51-63. **[Crossref]**
22. Matiello M, Kim HJ, Kim W, Brum DG, Barreira AA, Kingsbury DJ, et al. Familial neuromyelitis optica. *Neurology.* 2010;75(4):310-5. **[Crossref]**
23. Wang H, Dai Y, Qiu W, Zhong X, Wu A, Wang Y, et al. HLA-DPB1* 0501 is associated with susceptibility to anti-aquaporin-4 antibodies positive neuromyelitis optica in Southern Han Chinese. *J Neuroimmunol.* 2011;233(1-2):181-4. **[Crossref]**
24. Zephir H, Fajardy I, Outteryck O, Blanc F, Roger N, Fleury M, et al. Is neuromyelitis optica associated with human leukocyte antigen?. *Mult Scler J.* 2009;15(5):571-9. **[Crossref]**
25. Zhong X, Chen C, Sun X, Wang J, Li R, Chang Y, et al. Whole-exome sequencing reveals the major genetic factors contributing to neuromyelitis optica spectrum disorder in Chinese patients with aquaporin 4-IgG seropositivity. *Eur J Neurol.* 2021;28(7):2294-304. **[Crossref]**
26. Mai W, Hu X, Lu Z, Qiu W, Peng F, Wang Y. Preliminary study on the association of AQP4 promoter polymorphism with anti-aquaporin-4 antibody positivity in southern Han Chinese patients with idiopathic demyelinating disorders of central nervous system. *J Neuroimmunol.* 2013;255(1-2):75-80. **[Crossref]**
27. Dai Y, Li J, Zhong X, Wang Y, Qiu W, Lu Z, et al. IL2RA allele increases risk of neuromyelitis Optica in Southern Han Chinese. *Can J Neurol Sci.* 2013;40(6):832-5. **[Crossref]**
28. Shin JG, Kim HJ, Park BL, Bae JS, Kim LH, Cheong HS, et al. Putative association of GPC5 polymorphism with the risk of inflammatory

demyelinating diseases. *J Neurol Sci.* 2013;335(1-2):82-8. **[Crossref]**
29. Liu C, Wang G, Liu H, Li Y, Li J, Dai Y, et al. CD226 Gly307Ser association with neuromyelitis optica in Southern Han Chinese. *Can J Neurol Sci.* 2012;39(4):488-90. **[Crossref]**
30. Park TJ, Kim HJ, Kim JH, Bae JS, Cheong HS, et al. Associations of CD6, TNFRSF1A and IRF8 polymorphisms with risk of inflammatory demyelinating diseases. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013;39(5):519-30. **[Crossref]**
31. Kim HJ, Park HY, Kim E, Lee KS, Kim KK, Choi BO, et al. Common CYP7A1 promoter polymorphism associated with risk of neuromyelitis optica. *Neurobiol Dis.* 2010;37(2):349-55. **[Crossref]**
32. Estrada K, Whelan CW, Zhao F, Bronson P, Handsaker RE, Sun C, et al. A whole-genome sequence study identifies genetic risk factors for neuromyelitis optica. Nat Commun. 2018;9(1):1-0. **[Crossref]**
33. Sun X, Qiu W, Wang J, Wang S, Wang Y, Zhong X, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-associated disorders are associated with HLA subtypes in a Chinese paediatric-onset cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(7):733-9. **[Crossref]**
34. Grant-Peters M, Passos GR, Yeung HY, Jacob A, Huda S, Leite MI, et al. No strong HLA association with MOG antibody disease in the UK population. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(7):1502-7. **[Crossref]**
35. Bruijstens AL, Wong YY, van Pelt DE, van der Linden PJ, Haasnoot GW, Hintzen RQ, et al. HLA association in MOG-IgG-and AQP4-IgG-related disorders of the CNS in the Dutch population. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation.* 20201;7(3). **[Crossref]**
36. Saunders M, Rake M. Familial Guillain-Bar-e syndrome. *Lancet* (London, England). 1965;2(7422):1106-7. **[Crossref]**
37. Hasan ZN, Zalzala HH, Mohammedsalih HR, Mahdi BM, Abid LA, Shakir ZN, et al. Association between human leukocyte antigen-DR and demylinating Guillain-Barre syndrome. *Neurosci J.* 2014;19(4):301-5.
38. Fekih-Mrissa N, Mrad M, Riahi A, Sayeh A, Zaouali J, Gritli N, et al. Association of HLA-DR/DQ polymorphisms with Guillain-Barré syndrome in Tunisian patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;121:19-22. **[Crossref]**
39. Rees JH, Vaughan RW, Kondeatis E, Hughes RA. HLA-class II alleles in Guillain-Barré syndrome and Miller Fisher syndrome and their association with preceding Campylobacter jejuni infection. *J Neuroimmunol.* 1995;62(1):53-7. **[Crossref]**
40. Monos DS, Papaioakim M, Ho TW, Li CY, McKhann GM. Differential distribution of HLA alleles in two forms of Guillain-Barre syndrome. *J Infect Dis.* 1997;176(Supplement_2):S180-2. **[Crossref]**
41. Blum S, Ji Y, Pennisi D, Li Z, Leo P, McCombe P, et al. Genome-wide association study in Guillain-Barre syndrome. *J Neuroimmunol.* 2018;323:109-14. **[Crossref]**
42. Wu LY, Zhou Y, Qin C, Hu BL. The effect of TNF-alpha, Fc-R and CD1 polymorphisms on Guillain-Barré syndrome risk: Evidences from a Meta-Analysis. *J Neuroimmunol.* 2012;243(1-2):18-24. **[Crossref]**
43. Sheikh AA, Gomaa S, Li X, Routledge M, Saigoh K, Numoto N, et al. A Guillain-Barré syndrome-associated SIGLEC10 rare variant impairs its recognition of gangliosides. *J Autoimmun.* 2021;116:102571. **[Crossref]**
44. Sutedja NA, Otten HG, Cats EA, Piepers S, Veldink JH, Van der Pol WL, et al. Increased frequency of HLA-DRB1* 15 in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology.* 2010;74(10):828-32. **[Crossref]**
45. Bos JW, Otten HG, Herraets IJ, Goedee HS, Cats EA, de Hoop T, et al. High-resolution mapping identifies HLA class II associations with multifocal motor neuropathy. *Neurobiol Aging.* 2021;101:79-84. **[Crossref]**
46. Rojas-Garcia R, Tizzano E, Cusco I, Gallardo E, Barcelo MJ, de Andres I, et al. The absence of survival motor neuron 2 gene may play a role in multifocal motor neuropathy. *Neurology.* 2002;59(7):1112-3. **[Crossref]**
47. Tet N. al: Familial myasthenia gravis. *Arch Neural.* 1971;25:49. **[Crossref]**
48. Green JD, Barohn RJ, Bartoccion E, Benatar M, Blackmore D, Chaudhry V, et al. Epidemiological evidence for a hereditary contribution to myasthenia gravis: a retrospective cohort study of patients from North America. *BMJ Open.* 2020;10(9):e037909. **[Crossref]**
49. Ramanujam R, Pirskanen R, Ramanujam S, Hammarström L. Utilizing twins concordance rates to infer the predisposition to myasthenia gravis. *Twin Res Hum Genet.* 2011;14(2):129-36. **[Crossref]**
50. Compston DA, Vincent A, Newsom-Davis J, Batchelor JR. Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain.* 1980;103(3):579-601. **[Crossref]**
51. Bartoccioni E, Scuderi F, Augugliaro A, Ranieri SC, Sauchelli D, Alboino P, et al. HLA class II allele analysis in MuSK-positive myasthenia gravis suggests a role for DQ5. *Neurology.* 2009;72(2):195-7. **[Crossref]**
52. Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Yilmaz V, Durmus H, Adler A, Alahgholi-Hajibehzad M, et al. Genetic heterogeneity within the HLA region in three distinct clinical subgroups of myasthenia gravis. *Clin Immunol.* 2016;166:81-8. **[Crossref]**
53. Renton AE, Chiò A, Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat Neurosci.* 2014;17(1):17-23. **[Crossref]**
54. Li HF, Hong Y, Zhang X, Xie Y, Skeie GO, Hao HJ, et al. Gene polymorphisms for both auto-antigen and immune-modulating proteins are associated with the susceptibility of autoimmune myasthenia gravis. *Mol Neurobiol.* 2017;54(6):4771-80. **[Crossref]**
55. Calabrò M, Rinaldi C, Santoro G, Crisafulli C. The biological pathways of Alzheimer disease: A review. *AIMS Neurosci.* 2021;8(1):86. **[Crossref]**
56. Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, Larusse-Eckert S, Butson MB, Rumbaugh M, et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genet Med.* 2011;13(6):597-605. **[Crossref]**
57. Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere ML, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 2009;41(10):1088-93. **[Crossref]**
58. Burn DJ, Mark MH, Playford ED, Maraganore DM, Zimmerman TR, Duvoisin RC, et al. Parkinson's disease in twins studied with 18F-dopa and positron emission tomography. *Neurology.* 1992;42(10):1894-. **[Crossref]**
59. Laihinen A, Ruottinen H, Rinne JO, Haaparanta M, Bergman J, Solin O, et al. Risk for Parkinson's disease: twin studies for the detection of asymptomatic subjects using [18 F] 6-fluorodopa PET. *J Neurol.* 2000;247(2):110-3. **[Crossref]**
60. Brooks DJ. Neuroimaging in Parkinson's disease. *NeuroRx.* 2004;1(2):243-54. **[Crossref]**
61. Puschmann A. New genes causing hereditary Parkinson's disease or parkinsonism. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(9):1-1. **[Crossref]**
62. Chang D, Nalls MA, Hallgrímsdóttir IB, Hunkapiller J, Van Der Brug M, Cai F, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci. *Nat Genet.* 2017;49(10):1511-6. **[Crossref]**
63. Alsultan AA, Waller R, Heath PR, Kirby J. The genetics of amyotrophic lateral sclerosis: current insights. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2016;6:49. **[Crossref]**
64. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature.* 1993;362(6415):59-62. **[Crossref]**
65. Zou ZY, Zhou ZR, Che CH, Liu CY, He RL, Huang HP. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(7):540-9. **[Crossref]**
66. Yamashita S, Ando Y. Genotype-phenotype relationship in hereditary amyotrophic lateral sclerosis. *Transl Neurodegener.* 2015;4(1):1-3.

[Crossref]
67. Juneja T, Pericak-Vance MA, Laing NG, Dave S, Siddique T. Prognosis in familial amyotrophic lateral sclerosis: progression and survival in patients with glu100gly and ala4val mutations in Cu, Zn superoxide dismutase. *Neurology.* 1997;48(1):55-7. [Crossref]
68. Andersen PM, Forsgren L, Binzer M, Nilsson P, Ala-Hurula V, Keränen ML, et al. Autosomal recessive adult-onset amyotrophic lateral sclerosis associated with homozygosity for Asp90Ala CuZn-superoxide dismutase mutation: a clinical and genealogical study of 36 patients. *Brain.* 1996;119(4):1153-72. [Crossref]
69. Li HF, Wu ZY. Genotype-phenotype correlations of amyotrophic lateral sclerosis. *Transl. Neurodegener.* 2016;5(1):1-0. [Crossref]
70. Fridovich I. Biological effects of the superoxide radical. *Arch Biochem Biophys.* 1986;247(1):1-1. [Crossref]
71. Cleveland DW, Laing N, Hurse PV, Brown RH. Toxic mutants in Charcot's sclerosis. *Nature.* 1995;378(6555):342-3. [Crossref]
72. Bruijn LI, Houseweart MK, Kato S, Anderson KL, Anderson SD, Ohama E, et al. Aggregation and motor neuron toxicity of an ALS-linked SOD1 mutant independent from wild-type SOD1. *Science.* 1998;281(5384):1851-4. [Crossref]
73. Hayes LR, Asress SA, Li Y, Galkin A, Stepanova A, Kawamata H, et al. Distal denervation in the SOD1 knockout mouse correlates with loss of mitochondria at the motor nerve terminal. *Exp Neurol.* 2019;318:251-7. [Crossref]
74. Andersen PM, Nordström U, Tsiakas K, Johannsen J, Volk AE, Bierhals T, et al. Phenotype in an infant with SOD1 homozygous truncating mutation. *N Engl J Med.* 2019;381(5):486-8. [Crossref]
75. Franklin JP, Azzouz M, Shaw PJ. SOD1-targeting therapies for neurodegenerative diseases: a review of current findings and future potential. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2020;8(10):379-92. [Crossref]
76. Waite AJ, Bäumer D, East S, Neal J, Morris HR, Ansorge O, et al. Reduced C9orf72 protein levels in frontal cortex of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal degeneration brain with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion. *Neurobiol Aging.* 2014;35(7):1779-e5. [Crossref]
77. Xiao S, MacNair L, McGoldrick P, McKeever PM, McLean JR, Zhang M, et al. Isoform-specific antibodies reveal distinct subcellular localizations of C 9orf72 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 2015;78(4):568-83. [Crossref]
78. Koppers M, Blokhuis AM, Westeneng HJ, Terpstra ML, Zundel CA, Vieira de Sá R, et al. C 9orf72 ablation in mice does not cause motor neuron degeneration or motor deficits. *Ann Neurol.* 2015;78(3):426-38. [Crossref]
79. Pang W, Hu F. Cellular and physiological functions of C9ORF72 and implications for ALS/FTD. *J Neurochem.* 2021;157(3):334-50. [Crossref]
80. Giordana MT, Piccinini M, Grifoni S, De Marco G, Vercellino M, Magistrello M, et al. TDP-43 redistribution is an early event in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Pathol.* 2010;20(2):351-60. [Crossref]
81. Kim G, Gautier O, Tassoni-Tsuchida E, Ma XR, Gitler AD. ALS genetics: gains, losses, and implications for future therapies. *Neuron.* 2020;108(5):822-42. [Crossref]
82. Polymenidou M, Lagier-Tourenne C, Hutt KR, Huelga SC, Moran J, Liang TY, et al. Long pre-mRNA depletion and RNA missplicing contribute to neuronal vulnerability from loss of TDP-43. *Nat Neurosci.* 2011;14(4):459-68. [Crossref]
83. Melamed ZE, López-Erauskin J, Baughn MW, Zhang O, Drenner K, Sun Y, et al. Premature polyadenylation-mediated loss of stathmin-2 is a hallmark of TDP-43-dependent neurodegeneration. *Nat Neurosci.* 2019;22(2):180-90. [Crossref]
84. Klim JR, Williams LA, Limone F, Guerra San Juan I, Davis-Dusenbery BN, Mordes DA, et al. ALS-implicated protein TDP-43 sustains levels of STMN2, a mediator of motor neuron growth and repair. *Nat Neurosci.* 2019;22(2):167-79. [Crossref]
85. Ling JP, Pletnikova O, Troncoso JC, Wong PC. TDP-43 repression of nonconserved cryptic exons is compromised in ALS-FTD. *Science.* 2015;349(6248):650-5. [Crossref]
86. Kwiatkowski Jr TJ, Bosco DA, Leclerc AL, Tamrazian E, Vanderburg CR, Russ C, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 2009;323(5918):1205-8. [Crossref]
87. Vance C, Rogelj B, Hortobágyi T, De Vos KJ, Nishimura AL, Sreedharan J, et al. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science.* 2009;323(5918):1208-11. [Crossref]
88. Lagier-Tourenne C, Polymenidou M, Hutt KR, Vu AQ, Baughn M, Huelga SC, et al. Divergent roles of ALS-linked proteins FUS/TLS and TDP-43 intersect in processing long pre-mRNAs. *Nat Neurosci.* 2012;15(11):1488-97. [Crossref]
89. Vance C, Scotter EL, Nishimura AL, Troakes C, Mitchell JC, Kathe C, et al. ALS mutant FUS disrupts nuclear localization and sequesters wild-type FUS within cytoplasmic stress granules. *Hum Mol Genet.* 2013;22(13):2676-88. [Crossref]
90. Arnold C. Tailored treatment for ALS poised to move ahead. *Nat Med.* 2019 May 30. [Crossref]
91. Diekstra FP, van Vught PW, van Rheenen W, Koppers M, Pasterkamp RJ, van Es MA, et al. UNC13A is a modifier of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging.* 2012;33(3):630-e3. [Crossref]
92. Sproviero W, Shatunov A, Stahl D, Shoai M, van Rheenen W, Jones AR, et al. ATXN2 trinucleotide repeat length correlates with risk of ALS. *Neurobiol Aging.* 2017;51:178-e1. [Crossref]
93. Uyan Ö, Ömür Ö, Ağım ZS, Özoğuz A, Li H, Parman Y, et al. Genome-wide copy number variation in sporadic amyotrophic lateral sclerosis in the Turkish population: deletion of EPHA3 is a possible protective factor. *PLoS One.* 2013;8(8):e72381. [Crossref]
94. Mejzini R, Flynn LL, Pitout IL, Fletcher S, Wilton SD, Akkari PA. ALS genetics, mechanisms, and therapeutics: where are we now?. *Front Neurosci.* 2019:1310. [Crossref]
95. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-23. [Crossref]
96. Valencia CA, Ankala A, Rhodenizer D, Bhide S, Littlejohn MR, Keong LM, et al. Comprehensive mutation analysis for congenital muscular dystrophy: a clinical PCR-based enrichment and next-generation sequencing panel. *PloS One.* 2013;8(1):e53083. [Crossref]


IUC
UNIVERSITY
PRESS